

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

Pedagogická fakulta

Katedra biologie, geologie a environmentalistiky

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

DIALÝZA A TRANSPLANTACE SE ZAMĚŘENÍM NA VEDLEJŠÍ
ÚČINKY KORTIKOSTEROIDŮ A IMUNOSUPRESIV

Dialysis And Kidney Transplant With A Focus On Side Effects Of
Corticosteroids And Immunosuppressants

Tereza Muziková

Vedoucí práce: RNDr. Edvard Ehler, Ph.D (*Pedagogická fakulta UK*)

Studijní program: Specializace v pedagogice

Studijní obor: Biologie, geologie a environmentalistika se zaměřením na vzdělávání

2015

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci Dialýza a transplantace se zaměřením na vedlejší účinky kortikosteroidů a imunosupresiv vypracovala pod vedením RNDr. Edvarda Ehlera, Ph.D. z Katedry biologie, geologie a environmentalistiky UK Pedagogické fakulty samostatně, na základě vlastních zjištění a za použití pramenů uvedených v seznamu citované literatury. Dále prohlašuji, že tato práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

V Praze dne 9. 4. 2015

Podpis:

Tereza Muziková

Ráda bych poděkovala RNDr. Edvardu Ehlerovi, Ph.D za jeho ochotné vedení mé bakalářské práce, cenné připomínky a odborné konzultace. Dále pak MUDr. Marku Majorovi a MUDr. Jance Slatinské za odborné konzultace. V neposlední řadě děkuji zdravotnickému personálu společnosti BBraun, především zastupující vrchní sestře Lence Muzikové, za pomoc pacientům při vyplňování dotazníku a panu Karlu Muzikovi za inspiraci a podporu při zpracovávání této práce.

ANOTACE

Cílem bakalářské práce bylo porovnat dialýzu a transplantaci ledvin se zaměřením na vedlejší účinky kortikosteroidů a imunosupresiv. Součástí práce je dotazník porovnávající dva způsoby života pacientů s chronickým selháním ledvin. Snažila jsem se zjistit, zda nežádoucí účinky léků představují větší zátěž než zmíněný proces dialýzy. Své závěry zakládám i na rozhovorech s lékaři a odborných článcích, které se zabývají právě vedlejšími účinky. V závěru práce shrnuji, pro které pacienty je vhodnější zvolit transplantaci a pro které dialýzu.

KLÍČOVÁ SLOVA

dialýza, transplantace ledvin, kortikoidy, imunosupresiva, negativní účinky

ANOTATION

The aim of my bachelor thesis is to compare a kidney transplant with a focus on side effects of corticosteroids and immunosuppressants and dialysis. The thesis also includes a questionnaire comparing lives of two patients with chronic kidney disease. I tried to determine whether the drug side effects put a greater strain on patients than dialysis. My findings are also based on interviews with doctors and on medical articles discussing the above mentioned drug side effect. I conclude my thesis by summarizing reasons for using either a transplantation or dialysis, depending on the type of patient.

KEYWORDS

Dialysis, kidney transplant, corticosteroids, immunosuppressants, negative effects

OBSAH

1. ÚVOD	6
2. LÉČBA SELHÁNÍ LEDVIN	7
2.1 DIALÝZA	7
2.2 TRANSPLANTACE	8
2.3 KLASIFIKACE PREPARÁTŮ UŽÍVANÝCH PŘI DIALÝZE	9
2.3.1 LÉKY NA KREVŇÍ TLAK	9
2.3.2 EPO	10
2.3.3 ŽELEZO	10
2.3.4 VAZAČE FOSFÁTŮ	10
2.3.5 VITAMÍN D	11
2.3.6 HEPARIN	11
2.3.7 OČKOVÁNÍ	11
2.4 KLASIFIKACE IMUNOSUPRESIVNÍCH PREPARÁTŮ	12
2.4.1 KORTIKOSTEROIDY	13
2.4.2 INHIBITORY KALCINEURINU	14
2.4.3 MYKOFENOLÁT MOFETIL	16
2.4.4 INHIBITORY mTOR	16
2.4.5 AZATIOPRIN	17
2.4.6 MALÉ MOLEKULY TESTOVANÉ JEN V KLINICKÁCH STUDIÍCH	18
2.4.7 BIOLOGICKÁ LÉČBA	18
2.4.8 LÉKY BEZ RECEPTU	24
2.5 DOTAZNÍK	25
2.6 ROZHOVORY	41
3. ZÁVĚR	51
4. LITERATURA	54

1. ÚVOD

V posledních letech dochází ke zvýšenému výskytu onemocnění ledvin. Vzhledem k neustálému pokroku medicíny existuje více možností, jak pacienty s tímto onemocněním udržet co nejdéle při životě. Cílem mé práce je zjistit, zda je pro pacienty s chronickým onemocněním ledvin výhodnější docházet pravidelně na dialýzu nebo podstoupit transplantaci. Dialýza je časově náročná, nenahradí plně poškozenou ledvinu a má jen omezenou dobu použití. Naproti tomu transplantace přináší větší rizika, jako například možnost rejekce štěpu, zvýšený příjem léků a s tím spojené zatížení dalších orgánů, riziko úmrtí při operaci a v neposlední řadě je třeba nalézt vhodného dárce. Pacientovi však přináší komfort v podobě plnohodnotného života bez závislosti na přístrojích.

Své závěry chci podložit studiem článků a odborné literatury, rozhovory s lékaři, kteří transplantace dlouhodobě provádějí a hlavně odpověďmi pacientů, kteří se dlouhodobě s tímto onemocněním léčí, na mnou vypracovaný dotazník. Všichni dotazovaní v průběhu svého onemocnění prošli oběma způsoby léčby, a proto mají možnost subjektivně porovnat jejich výhody a nevýhody.

Vzhledem ke své zkušenosti s transplantovanými a dialyzovanými pacienty předpokládám, že přijatelnější variantou by byla transplantace, zejména z důvodu menšího omezování a snižování životní úrovně. Nejsem ovšem schopna posoudit zatížení organismu léčebnými preparáty, které tělo ovlivňují každý den po transplantaci, náchylnost organismu k běžným onemocněním se kterými si imunita zdravého člověka snadno poradí a psychickou zátěží transplantovaného pacienta. Etickým problémem může být vyrovnání se s přijetím orgánu dárce, ať už se jedná o příbuzného nebo zcela cizího člověka. Právě proto jsem zaměřila svou práci tímto směrem. Ráda bych se zorientovala především pomocí osobních zkušeností takto postižených lidí a dále lékařů, kteří se věnují oběma způsobům léčby. To by mělo usnadnit chápání této problematiky i lidem bez jakýchkoli zdravotních problémů.

2. LÉČBA SELHÁNÍ LEDVIN

Podstatou této konzervativní terapie nefrologických selhání je cílené řešení vlastního onemocnění, snížení vzniku metabolických změn, nefroprotektce, zajištění vyrovnaného nutričního stavu a příprava na dialyzačně - transplantační program.

2.1 DIALÝZA

Dnes jsou známy dvě možnosti dialyzačních metod. První z nich je hemodialýza, užívána od roku 1960, kdy byl poprvé použit trvalý cévní přístup. To umožnilo samostatnou dialýzu. Využívá se především jako prostředek udržení pacienta v co možná nejlepší kondici při čekání na transplantaci, sama o sobě však umožňuje relativně dlouhé přežití.

Dialyzační přístroj se skládá z dialyzátoru a monitoru. Základním principem je přenos látek přes polopropustnou membránu z krve do dialyzačního roztoku, v závislosti na koncentračním a tlakovém spádu. Dialyzační monitor reguluje přívod a odvod krve z dialyzátoru, jehož membrána je uspořádána do složitého komplexu tenkých vláken. Po jedné straně této membrány proudí krev pacienta, zatímco po straně druhé dialyzační roztok. Přes tuto membránu je umožněn transport pouze některých molekul a to v závislosti na molekulové hmotnosti. Celý systém musí být přísně sterilní, aby nedocházelo k přenosu cizorodých látek do těla pacienta. Základním principem dialýzy je fyzikální proces difúze a ultrafiltrace. Pokud se zaměříme na eliminaci katabolitů převládá zde samotná difúze. Tělo člověka postiženého chronickým selháním ledvin však není schopné nijak vyloučit vodu přijatou z potravy a nápojů, což je zcela nezbytné, neboť lidské tělo je schopno tolerovat pouze velmi malé množství vody nad fyziologickou mez. Při překročení této meze dochází k fatálním zdravotním komplikacím. V procesu dialýzy proto současně s eliminací katabolitů probíhá prostřednictvím ultrafiltrace odvod nadbytečné vody. Ultrafiltrace je založena na tlakovém gradientu, díky kterému vzniká konvekce. Jedná se tedy o konvekční proces odstraňování přebytečné vody z těla.

Druhou možností je využití takzvané peritoneální dialýzy, která by se dala označit za domácí dialyzační léčbu. Jako polopropustná membrána je využíváno peritoneum

(pobřišnice). Pomocí Tenckhoffova katétru je do břišní dutiny pacienta, přesněji do tzv. Douglasova prostoru, v pravidelných intervalech napouštěn dialyzační roztok, do něhož jsou pomocí peritonea uvolňovány katabolity a přebytečná voda. Tento roztok se po několika hodinách vypustí a znovu napustí. Princip dialýzy tedy zůstává zachován, pouze jako dialyzační membrána je využíváno tělu vlastní peritoneum. V břišní dutině se tedy neustále nachází určité množství tekutiny. Tento typ dialýzy poskytuje pacientům určitý komfort zejména v tom, že nemusí pravidelně docházet do nemocnice a celý proces dialýzy probíhá v domácím prostředí za pomoci relativně malého přístroje pro napouštění a vpouštění dialyzátu. To se zpravidla děje v noci ve spánku, což je pro pacienta nejméně časově náročné.

K mimotělním metodám eliminující katabolity a přebytečnou vodu patří též hemofiltrace, hemodiafiltrace a další modifikace dialýzy. Nejčastěji se uplatňuje hemodiafiltrace. Zásadní změnou je využití více propustné membrány. Touto membránou odchází z těla více tekutiny ale zároveň i látky s vyšší molekulovou hmotností než u klasické hemodialýzy. Odstraněná tekutina je nahrazována substitučním roztokem, aby nedocházelo k dehydrataci. Nezbytnou podmínkou je vysoká kvalita úpravy vody.

2.2 TRANSPLANTACE

Transplantační proces je složitý komplex zásahů do lidského organismu za účelem nahrazení tkáně či jiného orgánu při jeho selhání.

První transplantace byla provedena téměř před 60 lety a od té doby bylo uděleno za pokrok v tomto medicínském oboru několik Nobelových cen. Jako první byl transplantován orgán jednovaječných dvojčat. Dnes je pokrok medicíny tak daleko, že je možno transplantovat orgán, u něhož dokonce není ani přímá krevní shoda mezi dárce a příjemcem. Od prvního zákroku uběhlo mnoho let a počet úspěšně provedených transplantací stále roste. Velkou zásluhu na tomto růstu má v ČR IKEM (Institut klinické a experimentální medicíny), se sídlem v Praze Krči a zcela nepochybně jsou zde soustředěny největší lékařské kapacity v oborech potřebných k zajištění úspěchu v tomto medicínském odvětví.

Nedílnou součástí úspěšného rozvoje transplantačních metod je vývoj stále účinnější imunosupresivní léčby ve smyslu potlačování vedlejších účinků těchto léků. Česká

republika je v tomto rozvoji nezanedbatelnou součástí s ve spolupráci s našimi instituty dochází k výraznému posunu v oblasti těchto léčiv. Výsledkem spolupráce s dalšími pracovišti jsou například léky jako cyklosporin, consupren nebo různé monoklonální protilátky.

2.3 KLASIFIKACE PREPARÁTŮ UŽÍVANÝCH PŘI DIALÝZE

Proces dialýzy odstraňuje z těla pacienta kromě škodlivin a přebytečné vody také látky, které jsou pro člověka důležitou součástí. Je proto nutné hlídat, aby pacient užíval veškeré předepsané preparáty, jako součást jeho léčby.

- 1) léky na krevní tlak
- 2) erytropoetin
- 3) železo
- 4) vazače fosfátů
- 5) aktivní vitamín D
- 6) heparin

2.3.1 LÉKY NA KREVŇÍ TLAK

Krevním tlakem se rozumí tlak, kterým srdce pumpuje krev do ostatních částí těla. Dlouhodobě zvýšený krevní tlak čili hypertenze vede ke vzniku a rozvoji kardiovaskulárních onemocnění nebo mozkové mrtvice. Je tedy nutné užívat léky na snížení krevního tlaku, který by ideálně neměl překročit hodnotu 140/85 mm rtuťového sloupce. Léky užívané na krevní tlak jsou různé, nejčastěji se ovšem pacientům na dialýze předepisuje Lacipil, Tolura nebo Camiren. I při správném užívání léků na korekci krevního tlaku se setkáváme s vyššími hodnotami, což bývá zpravidla způsobeno příliš velkým množstvím vody v krevním řečišti nebo zvýšeným příjmem soli. Toto lze upravit pomocí předepsaných diet a ultrafiltrace při dialyzačním procesu.

2.3.2 EPO

EPO neboli erythropoetin užívají téměř všichni dialyzovaní pacienti, protože převážná většina z nich trpí chudokrevností (anemií). Jedná se o hormon, který reguluje počet a vznik červených krvinek z kostní dřeně, čímž udržuje hladinu hemoglobinu v krvi. Příznakem anémie může být dušnost, slabost, únava, poruchy koncentrace, otoky nebo snížená tělesná aktivita. Pacienti v důsledku selhání ledvin trpí nedostatkem erythropoetinu, který je potřeba nahradit. Pacientům je podáván v injekční podobě a jeho hladina v krvi je pravidelně laboratorně kontrolována tak, aby množství červených krvinek odpovídalo normálním hodnotám. Příliš mnoho červených krvinek vede k dalším závažným komplikacím.

2.3.3 ŽELEZO

S erythropoetinem a krvetvorbou souvisí i dostatečný přísun železa, které je základním stavebním materiálem pro hemoglobin. U zdravého jedince je dostačující příjem železa v potravě, ovšem u dialyzovaného pacienta dochází vlivem dialýzy k jeho ztrátám. Je nahrazováno během dialýzy v podobě injekce nebo infuze. Perorální podávání léků zvyšujících hladinu železa v krvi vede k nežádoucím vedlejším účinkům, zejména závažným zažívacím potížím.

2.3.4 VAZAČE FOSFÁTŮ

Stejně jako u ostatních minerálů je potřeba udržet optimální hladinu fosfátů v těle. Během léčby kolísá z důvodu nesprávného fungování ledvin. Je nutné hlídat množství příjmu potravin s obsahem fosforu. A to především z toho důvodu, že dialyzační proces není schopen odstranit všechny fosfáty z těla pacienta a jejich příliš vysoká hladina by v těle ovlivňovala kvalitu cév a kostí. Na její snížení se předepisují léky, tzv. vazače fosfátů. Nejčastěji se užívá Renagel, Fosrenol a Calcium Carbonicum. Užívání vazačů fosfátů je vždy spojené s příjmem stravy, protože pouze tak je možné zajistit to, aby se fosfor vyloučil z těla stolicí a nevstřebával se zpět do krve.

2.3.5 VITAMÍN D

Při selhání ledvin je zvýšené riziko ztráty vápníku a úbytku kostní hmoty. Jako prevence působí udržování správné hladiny vitamínu D v těle. Pokud je tato hladina nízká dochází ke zvýšené tvorbě parathormonu. Vysoká hladina parathormonu vede k výše uvedeným problémům a současně k postižení svalů a šlach, svědění kůže a zarudlosti očí. Jedná se o relativně dlouhodobý proces, jehož výsledkem je ztráta pevnosti kostí, vedoucí k velmi častým a špatně se hojícím zlomeninám. Užívání vitamínu D je možné ústně (Rocaltrol, AlfaD3) nebo intravenózně (Zemplar). Hladina parathormonu, vitamínu D, vápníku a ostatní parametry ovlivňující kvalitu kostí jsou pravidelně laboratorně sledovány, neboť se jedná o velmi důležité hodnoty pro dlouhodobou kvalitu života pacienta s chronickým selháním ledvin léčeného dialýzou.

Při dialyzačním procesu se z těla ztrácejí i ostatní vitamíny, které je třeba nahrazovat, jako jsou například vitaminy skupiny B, vitaminy skupiny C a kyselina listová.

2.3.6 HEPARIN

Velmi časté během dialýzy je podávání léku heparin, který brání srážení krve. Je aplikován injekcí přímo do dialyzačního setu, aby se zabránilo srážení krve v dialyzátoru. Rozeznáváme dva typy tohoto přípravku. První je nefracinovaný čili přirozený heparin (Heparin) a tím druhým je nízkomolekulární heparin (Clexane, Fragmin, Fraxiparin). Nefracinovaný heparin je podáván během celé dialýzy pomocí dávkovače na dialyzačním přístroji. Naproti tomu nízkomolekulární heparin je zpravidla podán pouze na začátku celého procesu. Dávkování je individuální u každého pacienta. Při krvácivých projevech (krvácení z nosu, krev ve stolici či v moči, modřiny) se dávka heparinu snižuje, naopak při sraženinách v dialyzátoru či setech se dávka zvyšuje.

2.3.7 OČKOVÁNÍ

Při dialýze je nutné očkování proti hepatitidě B (žloutence), která se mezi pacienty dříve hojně vyskytovala. Celé očkování se provádí ještě před zahájení dialyzační léčby, jedná se o aplikaci dvou různých vakcín. Následné přeočkování závisí na hladině protilátek proti hepatitidě B v krvi pacienta.

2.4. KLASIFIKACE IMUNOSUPRESIVNÍCH PREPARÁTŮ

Účinné imunosuprese, potlačení přirozené imunity organismu, lze dosáhnout pomocí několika mechanismů. Zmíněnými mechanismy můžeme chápat depleci lymfocytů, ovlivnění jejich migrace nebo blokování mechanismů, které souvisí s odpovědí lymfocytů. V orgánových transplantacích se setkáváme s imunosupresivy hlavními, které zahrnují malé molekuly a skupinu biologických preparátů obsahujících proteiny. Blíže o jednotlivých zástupcích budeme pojednávat v následujícím textu.

Imunosupresivní preparáty je možné rozdělit podle jejich použití na imunosupresiva udržovací, antirejekční a indukovaná. Za udržovací imunosupresiva označujeme ty, které pacient užívá pravidelně a to po celou dobu funkce jeho transplantovaného orgánu. Jsou zacílené na tlumení imunitní odpovědi organismu a zabraňují tak vzniku rejekce štěpu. Základním stavebním kamenem udržovacích imunosupresiv je tzv. trojkombinace. Jde o kombinaci tří imunosupresiv - steroid, kalcineurinový inhibitor a antimetabolit. V pozdějších fázích je možné snižovat dávky a nasadit pouze dvojkombinaci imunosupresiv a to kalcineurinový inhibitor s antimetabolitem nebo steroidem.

Další skupinou jsou takzvaná imunosupresiva antirejekční, která se nasazují k léčbě ve chvíli vznikající rejekční epizody. Jedná se o preparáty s velmi silným imunosupresivním účinkem, které se podávají intravenózně po omezenou dobu. Cílem je rychle a účinně utlumit imunitní systém, než dojde k zastavení antirejekční epizody. Zde se využívají především kortikosteroidy a anti-lymfocytární preparáty, které slouží k ovlivnění rejekce u pacientů rezistentních k léčbě steroidy nebo pokud je přítomen závažný histologický nález.

Posledními z trojice jsou indukční imunosupresiva. Jedná se o skupinu imunosupresiv, která udržuje a posiluje imunosupresivní schéma v blízkém potransplatačním období u pacientů s vysokým imunologickým rizikem. Z větší části se shodují s antirejekčními imunosupresivy. Rozdílem je podávané množství a doba léčení těmito preparáty. Některá imunosupresiva - monoklonální protilátky, mohou být použita výhradně u indukční léčby.

MALÉ MOLEKULY

- 1) kortikosteroidy: *prednison/methylprednison*
- 2) antimetabolity: *azatioprin*
- 3) imunofiliny vázající léky:
 - inhibitory kalcineurinu = *cyklosporin A/takrolimus*
 - inhibitory mTOR = *sirolimus/everolimus*
- 4) inhibitory syntézy nukleotidů:
 - inhibitory syntézy purinů (IMPDH) = *mykofenolát mefotil*
 - inhibitory syntézy pyrimidinů (DHODH) = *leflunomid, FK 778*
- 5) antagonisté receptoru pro sfingozin-I-fosfatázu: *FTY 720*

BIOLOGICKÁ LÉČBA

- 1) depleční protilátky:
 - polyklonální protilátky = *ATG, ALG*
 - monoklonální protilátky = *muronomab-CD3, alemtuzumab anti-CD52, rituximab anti-CD25*
- 2) fúzní proteiny: *CTLA4-Ig (belatacept)*
- 3) nedepleční protilátky: *daklizumab anti-CD25, baziliximab anti-CD25, anti-CD40L*
- 4) intravenózní imunoglobuliny

2.4.1 KORTIKOSTEROIDY

Kortikosteroidy jsou jedním ze zástupců malých molekul a zároveň jsou považovány za základní preparáty pro udržovací a antirejekční imunosupresi. Patří sem prednison, prednisolon a methylprednisolon, které se snadno vstřebávají, mají krátký poločas rozpadu v plazmě a naproti tomu dlouhý poločas biologický.

Hlavním přínosem kortikosteroidů v imunosupresivní léčbě je mechanismus jejich účinků - kombinace protizánětlivého působení současně s potlačováním imunitní

odpovědi organismu. Zásadní je blokáce proliferace, homingu (zpětného vracení do lymfatické tkáně) i efektorové funkce lymfocytů. Dále pak jde o blokáci MHC molekul, cytokinů, chemokinů, prostaglandinů a proteáz. Imunosupresivní účinek je komplexní a zahrnuje potlačení adhezivních molekul a cytokinů, deaktivaci zánětlivých buněk a ovlivnění apoptózy. Efekt imunosupresivní vazby na steroidní receptor spočívá v regulaci transkripce nukleárního faktoru, odpovědného za přepis genů pro zánětlivé cytokiny.

Vedlejší účinky u kortikosteroidů jsou velmi významné a zároveň velmi časté. Jako příklad můžeme uvést kataraktu, hypertenzi, vaskulární nekrózu hlavice femuru, osteoporózu, diabetes mellitus, dále dyslipidémie, cushingoidní změny, poruchy spánku, psychické změny, vředová choroba, perforace kolon, pankreatitida, zvýšená chuť k jídlu a tím následná obezita. Při protahované antirejekční léčbě se přímo úměrně zvyšují rizika vzniku infekcí. Je překvapující, že léčba pomocí kortikosteroidů není spojena se vznikem tumorů a jejich podávání je možné i v době těhotenství.

Jiné imunosupresivní režimy, které nezahrnují dávky steroidů, představují možnost, jak omezit takto rozsáhlé vedlejší účinky. Naproti tomu zkušenosti s nízkými dávkami kortikosteroidů poukazují na dobrou toleranci této léčby a velmi nízké riziko poškození funkce štěpu.

2.4.2 INHIBITORY KALCINEURINU

V 80. letech minulého století byl zaveden do schémat po orgánových transplantacích inhibitor kalcineurinu cyklosporin A zanedlouho se stal imunosupresivní volbou číslo jedna. Zcela významně zlepšil přežívání transplantovaných orgánů první rok po transplantaci. Cyklosporin A je lipofilní cyklický undekapeptid, který byl izolován z vláknité houby *Tolypocladium inflatum*.

Takrolimus je novější makrolidové imunosupresivum, izolované z houby *Streptomyces tsukubaneis* v osmdesátých letech 20. století a do klinické praxe se dostal v polovině devadesátých let. (VIKLICKÝ, 2008) Stal se upřednostňovaným preparátem a to především pro svou účinnost a farmakokinetickou variabilitu. Cyklosporin A a takrolimus jsou tedy základními stavebními kameny imunosuprese po orgánových transplantacích.

Dle článku od G. Feutrena (1992) to ovšem neznamená, že by se na Cyklosporin A zcela zanevřelo. Výběr preparátu závisí na jeho vedlejších účincích. Zatímco takrolimus je indikován především mladším lidem, kterým hrozí vznik akutní rejekce, nemocným, kteří jsou ohroženi rizikem kardiovaskulárních komplikací a těm, kteří by neměli mít vyšší dávky kortikosteroidů. Takrolimu také úspěšně nahrazuje cyklosporin A v případě opakovaných rejekčních epizod. Cyklosporin A se naproti tomu více uplatňuje u pacientů, kteří jsou po transplantaci v riziku vzniku diabetu nebo dekompenzace diabetu při léčbě takrolimem. Léčba takrolimem přináší lepší renální funkci štěpu, ale je spojena s rizikem polymoavírové nefropatie, zvláště je-li současně podáván mykofenolát mofetil.

Způsob působení takrolimu a cyklosporinu A je založen na inhibici syntézy IL-2 mechanismem, který obsahuje blokádu kalcineurinu. Obě imunosupresiva se shodně váží na imunofiliny (vysoce zakonzervované proteiny v buněčném cytosolu). Takrolimus se váže na vazebné proteiny, zatímco cyklosporin na cyklofiliny. Komplex se následně váže na receptor enzymu kalcineurinu, řídící intracelulární přenos kalcia a tím blokuje jeho aktivitu. Tato inhibice vede k narušení na kalcium závislém přenosu molekul k jaderným faktorům, které se podílejí na transkripci genů pro cytokiny.

Přestože je mechanismus obou preparátů velmi podobný, je podle Vincentiho (2007) prokázáno, že na molekulární úrovni je takrolimus 20-30x účinnější a díky tomu jsou dostačující menší dávky. Proto se k němu lékaři uchylují ve většině případů. Rovněž bylo zjištěno, že se takrolimus výrazně podílí na zvýšení apoptózy čili naprogramované buněčné smrti, což je možný mechanismus, který navozuje dlouhodobé přijetí štěpu. Současně má potenciál ovlivnit i chronickou rejekci aloštěpu, která je v současné době považována za významný prediktor selhání transplantované ledviny.

Zásadně se oba preparáty také liší ve skladbě jejich vedlejších účinků. Je dobře známo, že léčba takrolimem je spojena s velkým rizikem vzniku diabetu mellitu právě po transplantaci ledviny. Dále je zde možnost spojitosti s tumorem jako projevu na dávce závislé neurotoxicity. Naproti tomu při léčbě cyklosporinem A (ve srovnání s takrolimem) je větší možnost výskytu hyperlipidémie, hypertenze a hyperurikémie. Dále je léčba cyklosporinem spojována s výskytem kosmetických abnormalit jako je na příklad gingivální hyperplazie, hirsutismus a faciální dimorfismus. Při významném výskytu nežádoucích účinků je možné oba preparáty zaměňovat. Oba ale mohou při zvýšené indikaci způsobit hemolyticko-uremický syndrom.

2.4.3 MYKOFENOLÁT MOFETIL

Jedná se o další přípravek, který napomáhá potlačení akutní rejekce štěpu transplantované ledviny. Ze studie Hallorana (1997) vyplývá, že je využití možné i po transplantaci srdce. Mykofenolát mofetil úspěšně zastupuje azatioprin a velmi rychle se stal jeho funkční náhradou a to především díky jeho pozitivnějším účinkům na přežívání transplantovaného orgánu.

Mechanismus účinku je především založen na inhibici enzymu, který je nezbytný pro syntézu purinů během dělení buňky. Tato inhibice způsobí depleci GMP (guanosinmonofosfátu) a jiných derivátů guanosinu. Kyselina mykofenolová zabraňuje proliferaci T a B lymfocytů, inhibuje tvorbu protilátek a procesy řídící buněčnou migraci při zahájení zánětu popřípadě rejekce transplantátu.

Mykofenolát mofetil zasahuje svými vedlejšími účinky především trávicí trakt. Nejčastějšími příznaky jsou průjem, nauzea (nevolnost), vznik vředu v oblasti úst nebo tlustém střevě a v neposlední řadě zvracení. Velmi časté je také snížení počtu bílých krvinek a hemoglobinu v krvi. Při těchto komplikacích je možné snížit dávku tohoto preparátu na polovinu, ale zároveň musí být brán zřetel na vliv přípravku na potlačení rejekce štěpu.

2.4.4 INHIBITORY mTOR

Mechanismus této skupiny imunosupresiv závisí na navázání kinázy označované jako mTOR (mammalian target of rapamycin) v cytoplazmě. Sirolimus blokuje signály pro cytokiny a růstové faktory a díky tomu zablokuje fosforylaci proteinů na ribosomech a dalších regulátorech buněčného cyklu. Dojde tak k zastavení buněčného cyklu ve fázi G1/S. Sirolimus je tedy schopen zastavit buněčnou proliferaci.

Rapamycin nebo také sirolimus byl izolován z aktinomycety *Streptomyces hygroscopicus* v 70. letech a stal se významným imunosupresivem.

Nejprve byl doporučován jako přídatek ke kalcineurinovým inhibitorům, ale v dnešní době je již zástupcem mnoha imunosupresivních kombinací. Jak píše Groth (1999) dnes již sirolimus představuje alternativu právě ke kalcineurinovým inhibitorům a to především díky snižování nefrotoxicity při jeho používání. Není vhodné sirolimus

používat společně s cyklosporinem A, protože při spolupůsobení těchto látek byla zjištěna horší renální (ledvinová) funkce.

Vedlejší účinky jsou dle Viklického (2003) tak závažné, že již bylo jeho široké užití omezeno, a pouze ve světě imunosupresiv má stále své místo. V případě sarolimu se jedná především o leukopenii, trombocytopenii a další hematologické komplikace. Z antiproliferačního účinku vyplývá opožděné hojení ran a možnost rozšklebení pooperační rány. Hojně se vyskytuje také hyperlipidémie, zvláště hypertriglyceridémie, čili zvýšení obsahu tuků v krvi, v tomto případě triglycerolů. Dále je potřeba zmínit častější infekce a kožní změny připomínající akné a afty v oblasti úst. Všechny tyto vedlejší účinky sirolimu jsou četností výskytu a intenzitou přímo závislé na podávaném množství.

2.4.5 AZATIOPRIN

Jak již bylo zmíněno výše, azatioprin byl nahrazen mykofenolátem mofetil a to prakticky v celé své šíři použití díky větší účinnosti kyseliny mykofenolové. Přesto je nutné toto imunosupresivum neopomenout, protože bylo využíváno desítky let. Jedná se o analog purinů, antimetabolit, využívaný především v kombinaci s inhibitory kalcineurinu a kortikosteroidy.

Mechanismus účinku je velice jednoduchý. Jde o potlačení proliferace T a B lymfocytů a snížení počtu monocytů tím, že dojde k zastavení buněčného dělení u promyelocytů. Antiproliferační účinek je dále podporován metabolity azatioprinu, které jsou včleněny do DNA. To způsobí zastavení replikace celé DNA a zároveň blokáci syntézy purinů.

Vedlejšími účinky je myelotoxicota, která vede stejně jako u předchozích případů k leukopenii, trombocytopenii a anémii. Vzácností je aplazie červené řady. Výskyt komplikací má rostoucí tendenci s časovým odstupem od transplantace a závisí na dávce preparátu. Dále je častá náchylnost k infekcím a k maligním onemocněním. Jako příklad lze uvést kožní tumory a řadu dalších prekarcerózních kožních výrůstků. Způsobuje také řídkost či padání vlasů a poškození jater.

2.4.6 MALÉ MOLEKULY TESTOVANÉ JEN V KLINICKÝCH STUDIÍCH

FK 778

Jedná se o malonitrilamid u kterého jsou známy jak imunosupresivní tak antiproliferační účinky. Zásadním účinkem je blokáce T a B lymfocytů blokováním enzymu dyhydroorotátdehydrogenázy, což je enzym významný pro syntézu pyrimidinů. V klinické studii bylo dokázáno, že FK 778 účinně zabraňuje akutní i chronické rejekce transplantátu. Hlavním vedlejším účinkem se ukázala být anémie, ale ne nijak závažná. Je možné ji přirovnat k anémii, která zasahuje organismus při užívání mykofenolátu mofetil. Testování tohoto preparátu bylo z ekonomických důvodů pozastaveno a jeho další vývoj a následné užití v oblasti transplantace ledvin není jisté.

FTY720

FTY720 také jinak nazývaný Novartis je antagonistou receptoru pro sfingozin-1-fosfát. Jeho účinek se výrazně liší od předchozích imunosupresivních preparátů, protože vyvolává migraci T a B lymfocytů do lymfatických uzlin a sleziny. Výraznou výhodou je, že nijak neovlivňuje jejich funkci. Tímto způsobem dochází k omezení pohybu T a B lymfocytů do štěpu. Ve fázi klinického zkoušení byl kombinován s cyklosporinem A. Důvodem odložení byla četnost případů zpomalování srdeční činnosti a proto nebylo v klinickém testování pokračováno.

2.4.7 BIOLOGICKÁ LÉČBA

Jedná se o léčbu speciálními proteiny, která je v současnosti jedinou možností dlouhodobého zlepšování zdravotního stavu transplantované ledviny. Udržovací imunosuprese je, jak jsme si mohli povšimnout z výše uvedeného širokého spektra, spojena s vedlejšími účinky, které zamezují dlouhodobě pozitivním výsledkům transplantovaného pacienta. Právě biologická léčba by měla postupně tato imunosupresiva zastoupit. Nelze ale tvrdit, že by se tyto látky s vedlejšími účinky nepotýkaly. Je tedy nutné pomocí dalšího vývoje a testování biologických léčiv stále redukovat vedlejší účinky na minimum.

MONOKLONÁLNÍ PROTILÁTKY

ANTI CD3

Jako první byla do praxe uvedena monoklonální protilátka zvaná *Muromonab-CD3*. Jedná se imunoglobulin IgG2, myšího původu. Mechanismem jejího účinku je návaznost na podjednotku komplexu CD3, což je vnitřní část receptoru T-lymfocytů. Tato vazba má za následek endocytózu těchto lymfocytů. Tyto buňky jsou následně navázány a odstraněny z oběhu pomocí retikuloendotelového systému. Současně dochází ke snížení počtu T-lymfocytů nesoucí ostatní povrchové znaky, jako jsou CD4, CD8 a CD11. Následně se v organismu (v periferní krvi) objeví T-buňky, které ačkoliv nesou znaky CD4, CD 8 a CD11, jsou nefunkční a to právě z toho důvodu, že nenesou znak CD3. Tyto buňky jsou označovány jako modulované T-buňky. CD3 pozitivní buňky se mohou v krvi objevit, při delší léčbě nebo při opakovaném podání tohoto přípravku, a jsou důsledkem vzniku neutralizačních protilátek. Organismus tyto protilátky vytváří jako reakci na imunizaci cizím imunoglobulinem (myší imunoglobulin). Je tedy nutné při opakované léčbě *muromonabem* sledovat výskyt a hladinu CD 3 pozitivní protilátek v periferní krvi nemocných. OKT3 (duální název pro Muromonab) se využíval především u pacientů, se zvýšenou možností rejekce štěpu z důvodu stejné reakce při předchozí transplantaci, vícenásobných transplantacích nebo při rezistenci organismu na kortikosteroidy.

Stejně jako u ostatních preparátů je léčba OKT3 spojena s širokou škálou vedlejších účinků. Některé z nich se objevují bezprostředně po podání. Vedlejší účinky, jak říká Norman (1999), jsou především spojené s *cytokine release syndrome*. Syndromem z uvolňujících se cytokinů, které se dostávají do periferie ve zvýšeném množství při rozpadu T-lymfocytů. Pár desítek minut po aplikaci se objeví teplota a třesavka. Jinou závažnou komplikaci představuje plicní edém, ke kterému jsou náchylnější lidé s hyperhydratací. Z tohoto důvodu je nutné u pacienta s transplantovanou ledvinou hlídat tzv. "suchou váhu," což je hmotnost, na kterou je prováděna ultrafiltrace při hemodialýze. Nezanedbatelnými vedlejšími účinky jsou trombóza renální žíly, přechodné zhoršení renální funkce, benigní bolesti hlavy, encefalopatie až po aseptickou meningitidu se ztrátou vědomí.

K cílenému zabránění vedlejších účinků se využívá celá řada preventivních opatření. Při hyperhydrataci je nutné snížit váhu pacienta tak, aby přesahovala suchou váhu

maximálně o 3 - 5 %. Před podáním první dávky jsou s předstihem podávána antihistaminika, a methylprednison. Dříve byl podáván i pentoxyfyllin, který v dnešní době již není považován za účinný. Teprve po té nastává postupné podávání OKT3.

Významným problémem při léčbě OKT3 jsou též pozdní komplikace. Jedná se především o vyšší počet oportunistických infekcí a malignit, což potvrdil i výzkum uvedený Chatenoudem v roce 1989. Především se vyskytují různé druhy limfoproliferací. Právě souhrn všech vedlejších účinků *muromonabu* vedl ke snaze o vytvoření látky stejně účinné, ale bez vedlejších účinků provázející tento preparát. Zatím jsou ovšem ve fázi testování a jejich uvedení na trh není vůbec jisté. Podávání *muromonabu* se omezilo na minimum a při stejné indikaci se raději používají polyklonální antitymocytní globuliny, o kterých bude zmínka v následujícím textu.

ANTI CD25

Anti-CD25 je monoklonální protilátkou proti receptoru pro interleukin 2. Oproti předchozí monoklonální protilátce se zde setkáváme s nízkou imunogenecitou a téměř nulovými vedlejšími účinky. Anti - CD25 napadá alfa řetězec receptoru pro interleukin 2 čili CD-25. Tento receptor se nachází pouze na aktivovaných T-lymfocytech a jeho blokováním je zajištěna úspěšná imunosuprese bránící další expanzi T-buněk. Léčba anti - CD25 se nasazuje především pro oddálení rejekce, v období, kdy jsou vysazovány kortikosteroidy a inhibitory kalcineurinu a nebo také jako léčba pro oddálení nasazení kalcineurinových inhibitorů. Zejména proto, že oba preparáty blokují produkci interleukinu 2.

Účinnost byla prokázána pomocí několika, placebem podložených, klinických testů. Ve všech případech došlo k oddálení akutní rejekce štěpu téměř bez vedlejších účinků.

ANTI - CD20

Rituximab je protilátka proti znaku CD20, který je vázán na B-lymfocytech. Inhibuje proliferaci B-buněk. Plazmatické buňky, které jsou odpovědné za tvorbu protilátek, nenesou na svém povrchu antigen CD20 a zároveň přežívají v krvi jen velmi krátkou dobu. Udržení správného počtu těchto buněk závisí především na prekurzorech, které již tento znak na svém povrchu nesou. Při napadení těchto prekurzorů nastává

snížení reálného počtu protilátek a dochází tak k účinné imunosupresi. Po podání dojde k okamžité depleci B-lymfocytů v perifériích (krev i tkáň). K návratu počtu těchto buněk dochází až po téměř půl ročním vysazení této léčby. Ani zde se nedá mluvit o výrazných vedlejších účincích.

Při klinické studii nebyly negativní vlivy na organismus zjištěny. Na druhou stranu nejsou výsledky příliš povzbudivé, protože *Rituximab* se dále používá jako přípravek předcházející transplantaci a při jeho použití, nedochází k signifikantnímu poklesu titru PRA = panel reactive antibody (cytotoxických protilátek). U pacientů se zvláště zvýšeným imunologickým rizikem, tzn. PRA vyšším než 50% v rámci přípravy na transplantaci tedy nedošlo k tíženému výsledku. Hlavní cíle pilotní studie, která u těchto pacientů zkoušela *rituximab* aplikovat, nebyl splněn.

ANTI - CD52

Zde se jedná o protilátku napadající znak CD52 na globulinu, který vytlačuje kolující T, B-lymfocyty a NK-buňky. Vysoký depleční účinek na tyto cirkulující buňky je hlavním mechanismem jejího účinku. Primární užití zaujímá při léčbě chronické lymfatické leukémie, při léčení revmatoidní artritidy, roztroušené sklerózy a dnes již i při orgánových transplantacích. Původně byl *alemtuzumab* používán v perioperačním období a následovala imunosuprese pouze pomocí cyklosporinu A. Dnes se již hojně využívá jako indukční imunosupresivum. Jeho podávání je bezpečné i z dlouhodobého hlediska. Díky minimálnímu výskytu vedlejších účinků je zcela běžně nasazován v případech, kdy je nutno vyhnout se vedlejším účinkům spojeným s léčbou kortikosterydy. Je tedy zřetelné, že úspěšná imunosuprese je možná i bez užití kortikosteroidů.

Klinické studie ovšem ukázaly, že souběžná léčba inhibitory kalcineurinu, čili cyklosporinem A nebo takrolimem, je naprosto nezbytná. Bez jejich působení docházelo k masivním akutním rejekcím štěpů, včetně humorálních rejekcí.

MONOKLONÁLNÍ PROTILÁTKY VE VÝZKUMU

V dnešní době dochází k testování dalších protilátek, které by mohly postupem času nahradit dnes hojně využívané kortikoidy a inhibitory kalcineurinu.

Například při testování protilátky anti-CD154 byla prokázána možnost prodloužení životaschopnosti transplantované ledviny. Testování u primátů bylo velmi úspěšné, avšak u lidí se často objevovaly tromboembolické příhody a nízká antirejekční schopnost této protilátky.

Dalším velmi nadějným preparátem měl být i anti-CD4 a to z toho důvodu, že díky jeho působení bylo možné navodit transplantační toleranci a to u několika zvířecích modelů. U lidí byly tyto výsledky poněkud horší, ale v zásadě ne špatné. K dalšímu vývoji a studiím ovšem prozatím nedošlo.

Existují také protilátky proti adhezivním molekulám a jejich ligandům. Uvedeme si příklad anti-ICAM-1 nebo anti-LFA-1, které byly podrobeny mnoha klinickým studiím a to s cílem snížení výskytu akutních rejekcí či omezení následků ischemicko/reperfúzního poškození, které se projevuje s opožděným rozvojem transplantované ledviny a její funkce. Bohužel zde nebyla prokázána žádná zásadní účinnost oproti nasazenému placebo. Od této monoklonální protilátky bylo upuštěno a v klinických testech se dále nepokračovalo.

Cílem nových imunosupresivních režimů je především tedy to, aby bylo možné vyhnout se rozmanitým vedlejším účinkům inhibitorů kalcineurinu. Nahrazením těchto imunosupresiv by bylo možné celou imunosupresivní léčbu indikovat tak, aby téměř (ve srovnání s dnešním stavem) nezasahovala do ostatních lidských organismů a jejich funkcí a nenarušovala tak chod celého organismu.

POLYKLONÁLNÍ PROTILÁTKY

V indukční a antirejekční léčbě se polyklonální protilátky stávají stále více upřednostňovaným biologickým preparátem. Z lidských lymfocytů, odebraných z tymu, a jejich následnou imunizací králíků a koní se získávají tyto protilátky. Dnes se využívá pouze antitymocytní globulin neboli ATG. Pro kompletní výčet je nutné zmínit i antilymfocytní globulin ALG, který byl využíván ještě v nedávné minulosti.

ATG je tak významný právě proto, že má za schopnost vyvolat depleci T-lymfocytů. Protilátky se naváží na různé znaky, které nese lymfocyt a následně dochází k jeho lýzy, komplementem nebo pomocí buněk (s Fc receptory) retikuloendotelového systému. Globulin ATG je schopen zvýšit počet regulačních T-lymfocytů a tím potlačit funkci efektorových T-lymfocytů, které jsou zodpovědné za rejekci štěpu. Je především

využíván pro léčbu steroid-rezistentních nebo vaskulárních rejekcí. Mezi vedlejší účinky můžeme zařadit zvýšené riziko oportunních infekcí nebo malignit v rámci širšího pojetí léčby. Dále syndrom z uvolněných cytokinů, trombocytopenie a leukopenie.

FÚZNÍ PROTEINY

Belatacept, zatím z klinických studií, je fúzní protein, který vysílá negativní signál k aktivaci T-lymfocytů, takže přerušuje celkovou imunitní odpověď organismu jimi zprostředkovanou. Jedná se o dlouhodobou imunosupresivní léčbu. Stejně jako u monoklonálních protilátek je cílem prokázat, že je možné využívat belatacept bez související léčby s inhibitory kalcineurinu. Z klinických studií prozatím plyne, že imunosupresivní léčba pomocí belataceptu je, v rámci četnosti rejekcí, srovnatelná s četností u léčby trojkombinací. Léčeným lidem klesl krevní tlak a zároveň i lipidémie. Prozatím jedinou nevýhodou tohoto přípravku je intravenózní užití. Pracuje se ovšem i na jeho podkožní verzi. Pokud by se toto povedlo, znamenalo by to absolutní převrat v dlouhodobé udržovací imunosupresivní léčbě.

INTRAVENÓZNÍ IMUNOGLOBULINY

Intravenózní globuliny, nazývané také IVIG, mechanicky blokují humorální imunitní odpověď. A to velmi efektivně. Jejich podání je spjato s použitím plazmaferéz, mykofenolátu mofetil a takrolimem. Mechanismus účinku není přesně znám, ale z klinických studií je jasně zřetelné, že při jejich podávání, velmi rychle a na dlouhou dobu klesá hladina protilátek anti-HLA, lidských leukocytárních antigenů, jejichž hlavní úlohou je prezentace peptidů imunitním buňkám. Víme, že v mechanismu účinku je zahrnuta blokáda Fc receptoru, interferencí s aktivací komplementu a cytokinové aktivity a účinek antiidiotypových protilátek. Velmi významná je schopnost IVIG vylučovat komplement a to především z hlediska léčby rejekce štěpu. Při vyšším dávkování se posiluje nespecifická obranyschopnost organismu při intenzivní imunosupresi. Vedlejší účinky jsou velmi mírné, ale je zde riziko anafilaktické reakce, protože pacientovi je podána cizorodá bílkovina. Dále byly popsány trombotické komplikace a akutní renální selhání (poškození proximálního tubulu). Vysoká cena a velmi omezená dostupnost na trhu, která vyplývá z malých zásob je výraznou

nevýhodou IVIG. Proto je v dnešní medicíně nutné pečlivě zvážit indikaci a aplikaci tohoto imunoglobulínu. Z celkového hlediska má tento lék minimální vedlejší účinky. Jedná se tedy o vysoce účinný nástroj v léčbě imunologicky rizikových nemocných pacientů.

Závěrem lze konstatovat, že nezbytnou podmínkou úspěšné transplantace parenchymatózního orgánu je účinná imunosupresivní léčba. I přes velký pokrok v oblasti imunopatologie rejekce a v účinnosti nových imunosupresivních preparátů je stále základem léčby kombinace více léčiv. Nesmíme ovšem opomenout, že nově zavedené preparáty zajistily v posledních deseti letech lepší výsledky transplantací, poklesla incidence chronické rejekce.

Dnešní léčba vede k prodloužení funkce transplantované ledviny a zároveň k celkovému prodloužení expozice imunosupresivních preparátů. Přesto i tento vývoj nových přípravků přináší různé komplikace v léčbě, ale pokrok rozhodně nelze těmto lékům upřít.

Veškeré komplikace by mohly být vyřešeny pouze zvládnutím navození imunologické tolerance specifické pro toho kterého dárce. V tom případě by nebyla dlouhodobá imunosupresivní léčba pro správné fungování transplantovaného orgánu nutná a problém s vedlejšími účinky preparátů by byl definitivně vyřešen.

2.4.8 LÉKY BEZ RECEPTU

V dnešní době existuje mnoho léků, které je možné zakoupit volně v lékárně bez lékařského předpisu. Pokud se pacient léčí například s chronickým selháním ledvin, neměl by užívat žádné léky bez vědomí svého lékaře a to hned z několika důvodů. Volně prodejné léky užívané současně s přípravky na předpis, mohou vzájemně reagovat a tím způsobit závažné komplikace jako například alergickou reakci nebo selhání jiného orgánu. Proto je nezbytné se u každého volně prodejného léku poradit s lékařem před jeho užíváním, třeba by se jednalo pouze o přípravky proti rýmě nebo kašli. Dále je třeba si uvědomit, že větina volně prodejných léků pomáhá podporovat přirozenou imunitu organismu, což je v přímém rozporu se snahou tuto imunitu potlačit u pacientů s transplantovanými orgány.

2.5 DOTAZNÍK

O vyplnění dotazníku, který jsem vytvořila, byli požádáni pacienti v dialyzačním centru BBraun, sídlícím v nemocnici Na Homolce, a pacienti docházející na pravidelné kontroly a konzultace na příslušné pracoviště IKEM. Bylo osloveno celkem dvacet jedinců, kteří měli zkušenost s dialýzou a zároveň podstoupili alespoň jedenkrát transplantaci ledviny. Nalézt pacienty s obojetnou zkušeností není snadný úkol, a proto respondentů není více než dvacet. Všichni byli velice ochotní a dotazník bylo možné zpracovat velmi brzy. S vyhodnocením dotazníku mi pomohl server SURVIO, ovšem grafy nebyly ze serveru přejaty, ale vytvořeny ručně v programu NUMBERS. Dotazník byl volen tak, aby například zodpověděl otázky jako, zda onemocnění ledvin souvisí s pohlavím jedince nebo jeho věkem, dále s kolika a jakými problémy se člověk v takovém případě musí potýkat, jaké léky užívá a jaké vedlejší účinky na dotyčného mají. Níže je dotazník k nahlédnutí.

Dobrý den,

chtěla bych Vás požádat o vyplnění tohoto dotazníku. Cílem je porovnat dva způsoby života při nefunkčnosti ledvin. Ve své bakalářské práci chci ukázat výhody a nevýhody dialýzy, zjistit pro kterého pacienta je přijatelnější než transplantace a naopak. Při vyplňování dotazníku je možné zakroužkovat i více odpovědí.

Děkuji za čas strávený při vyplňování dotazníku.

Tereza Muziková

1. *Pohlaví*

a) muž

b) žena

2. *Věk:*

3. *Jaká je příčina selhání ledvin ve Vašem případě?*

a) dědičné onemocnění

b) zaviněno cizím zásahem (chyba lékaře, napadení...)

c) nehoda (dopravní nehoda, pád, pracovní úraz...)

d) vlastní zavinění (přechození nemoci, léky, alkohol...)

e) onemocnění (diabetes, glomerulonefritida, opakované záněty ledvin)

f) následek operace

4. *Jak dlouho se léčíte s onemocněním ledvin?*

a) méně než rok

b) 2 - 3 roky

c) 4 - 5 let

d) 6 a více let

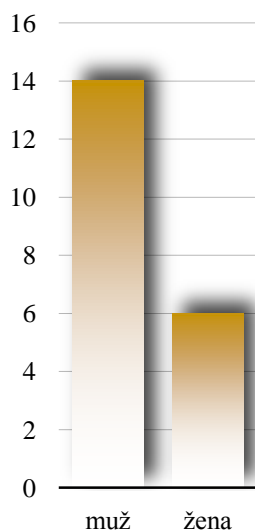
5. *Jaké léky jste užívali při dialýze?*
- a) léky na krevní tlak*
 - b) epo*
 - c) vazače fosfátů*
 - d) železo*
 - e) vitamíny*
 - f) heparin*
6. *Jaké na Vás má účinky dialýza?*
- a) nevolnost*
 - b) bolest hlavy*
 - c) závratě*
 - d) střevní potíže*
 - e) zvýšení/snížení krevního tlaku*
 - f) jiné*
7. *Jak dlouho jste docházeli na dialýzu?*
- a) 0 - 1 rok*
 - b) 2 - 3 roky*
 - c) 4 - 5 let*
 - d) více*
8. *V jakých intervalech jste docházeli na dialýzu během jednoho týdne?*
- a) 2x*
 - b) 3x*
 - c) 4x*

9. *Omezoval Vás proces dialýzy?*
- a) *Ano*
 - b) *Ne*
10. *Pokud ano, v čem?*
- a) *jídlo*
 - b) *pití*
 - c) *cestování*
 - d) *v práci*
 - e) *sport*
 - f) *jiné*
11. *Zatěžovala dialýza Váš rodinný rozpočet?*
- a) *Ano*
 - b) *Ne*
12. *Kolikrát u Vás proběhla transplantace?*
- a) *1x*
 - b) *2x*
 - c) *3x*
13. *Odkud pochází Váš transplantát?*
- a) *rodinný příslušník*
 - b) *známý dárce*
 - c) *neznámý dárce*

14. *Činí nebo činilo by Vám problém přijmout transplantát od rodinného příslušníka?*
- a) Ano*
 - b) Ne*
15. *Jak dlouhá byla čekací doba na Vaší transplantaci?*
- a) méně než 1 rok*
 - b) 1 - 2 roky*
 - c) 2 - 3 roky*
 - d) více*
16. *Jaké léky jste používali při transplantaci?*
- a) kortikosteroidy*
 - b) inhobitory kalcineurinu*
 - c) inhibitory m-TOR*
 - d) azatioprin*
 - e) mykofenolát mofetil*
17. *Jaké vedlejší účinky léků pozorujete po transplantaci?*
- a) nevolnost*
 - b) bolest hlavy*
 - c) závratě*
 - d) střevní potíže*
 - e) zvýšení/snížení krevního tlaku*
 - f) jiné*
18. *Omezuje Vás transplantace?*
- a) Ano*
 - b) Ne*

19. *Pokud ano, v čem?*
- a) jídlo*
 - b) pití*
 - c) cestování*
 - d) v práci*
 - e) sport*
 - f) jiné*
20. *Zatěžovala transplantace Váš rodinný rozpočet?*
- a) Ano*
 - b) Ne*
21. *Vyžadoval Váš stav rok po transplantaci zvýšenou péči Vašeho okolí?*
- a) Ano*
 - b) Ne*

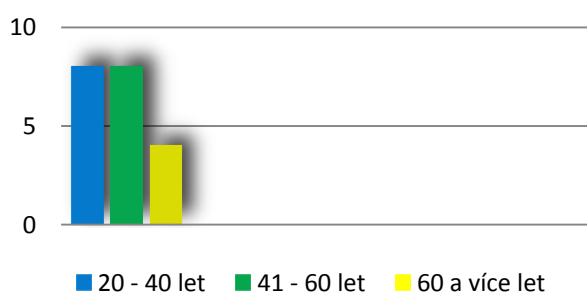
1. POHLAVÍ



Z celkového počtu 20 oslovených respondentů s obojetnou zkušeností, dialýza a zároveň transplantace ledvin, bylo 14 mužů a 6 žen. Z grafu by se dalo usuzovat, že onemocnění ledvin postihuje více mužů než žen. Touto skutečností se budeme blíže zabývat v rozhovorech s lékaři, kteří mají s pacienty více zkušeností. Můj předpoklad byl tímto výzkumem potvrzen. Očekávala jsem, že více osob majících poškozené ledviny je mužského pohlaví.

2. VĚK

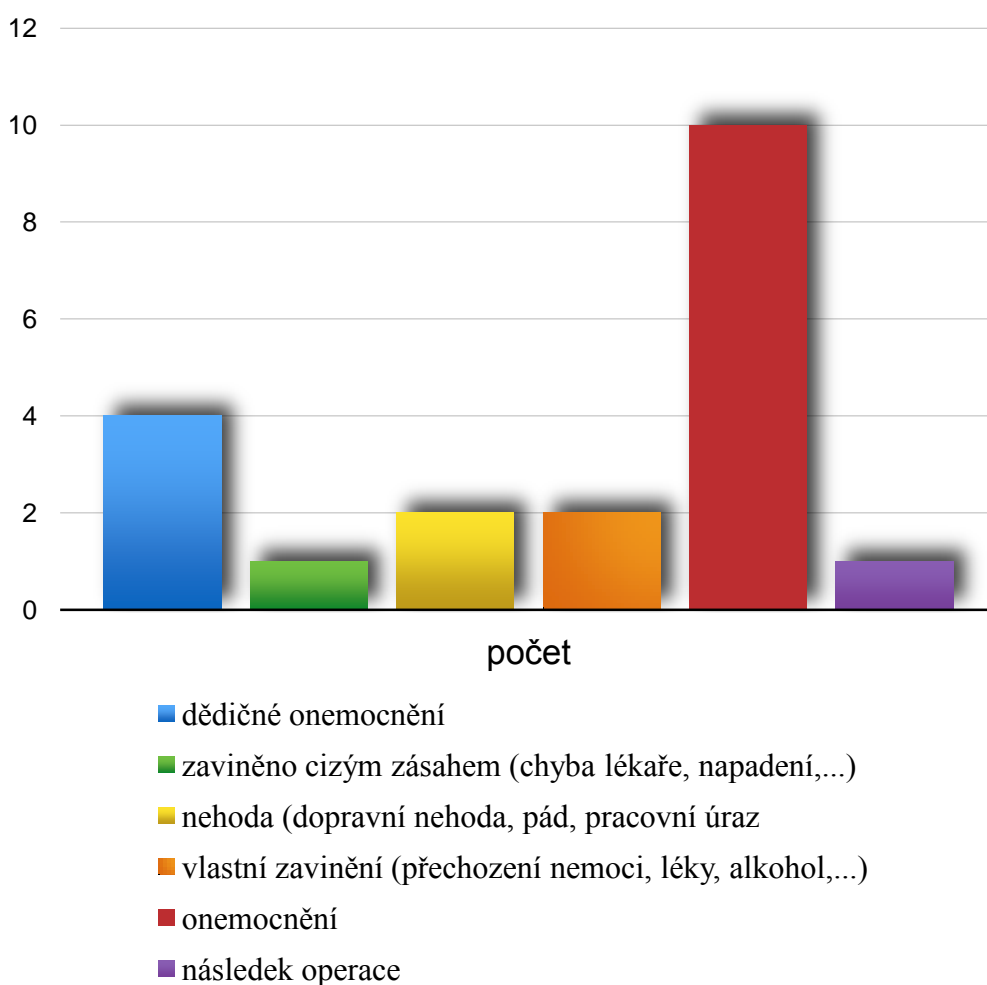
Podle věku můžeme účastníky výzkumu zařadit do tří věkových kategorií. První skupina čítající 8 lidí je ve věkovém rozmezí 20 - 40 let. Druhá skupina obsahuje účastníků také 8 ale v rozmezí 40 - 60 let. Poslední skupina má členy 4 s věkovou tolerancí 60 a více let. Tyto věkové kategorie jsem určila podle reálných věků získaných z dotazníků. Cílem bylo zjistit v jakém věkovém rozmezí je více pacientů s transplantací. Z mého dotazníku vyplývá, že na věku pacientů nezáleží.



věk respondentů	počet respondentů
23	2
29	1
31	2
36	1
37	1
39	1
44	1
45	1
49	1
51	1
53	1
54	1
56	1
57	1
63	1
68	1
71	1
76	1

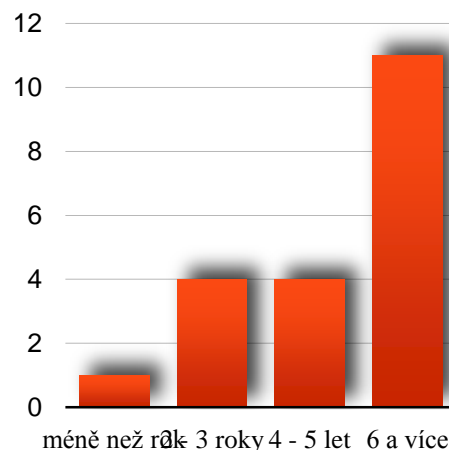
3. PŘÍČINA SELHÁNÍ LEDVIN

Pokud se jedná o příčiny úplné ztráty funkce ledvin, tak se v nejhojnějším zastoupení vyskytovala odpověď, že k selhání ledvin došlo v důsledku předchozího onemocnění. Typy předchozích onemocnění byly například diabetes, glomerulonefritida nebo opakované záněty ledvin, popřípadě močového měchýře. Následovala příčina dědičného onemocnění, která se vyskytovala u 4 dotázaných. Jako další byly uvedeny dopravní nehoda a v těsném sledu vlastní zavinění. V rozhovoru s pacienty udávajícími vlastní zavinění bylo zjištěno, že se jednalo v prvním případě o nadměrné užívání alkoholu a drog a ve druhém o požití jedovatých hub. Další respondent bohužel udává chybu lékaře, který pacientovi podal penicilin (živou vakcínu), ačkoliv byl pacient na tuto látku alergický. Jiný případ selhání ledvin byl následek operace srdce.



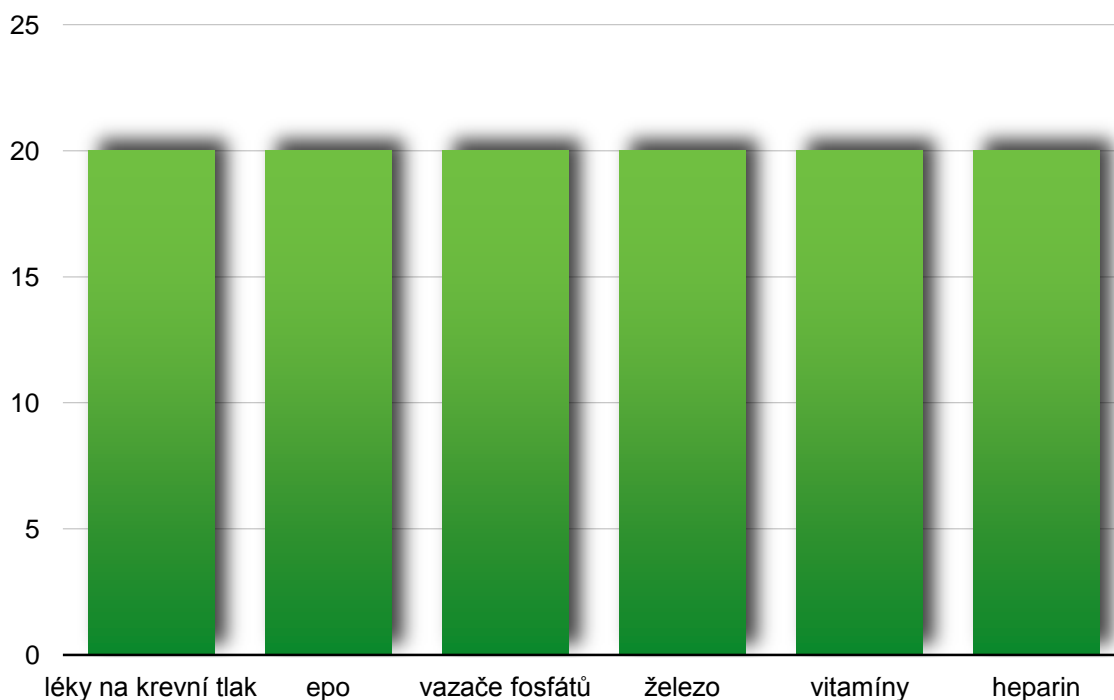
4. DÉLKA ONEMOCNĚNÍ

Většina dotazovaných, 11, se s chronickým selháním ledvin léčí více jak 6 let. Nejdéle, již 20 let, se s onemocněním léčí pacient, který nyní dochází na dialýzu po předchozí transplantaci. Stanovit průměrnou délku léčby je nemožné, vzhledem k tomu, že se jedná o chorobu nevyhléditelnou, se kterou se pacienti potýkají až do konce života



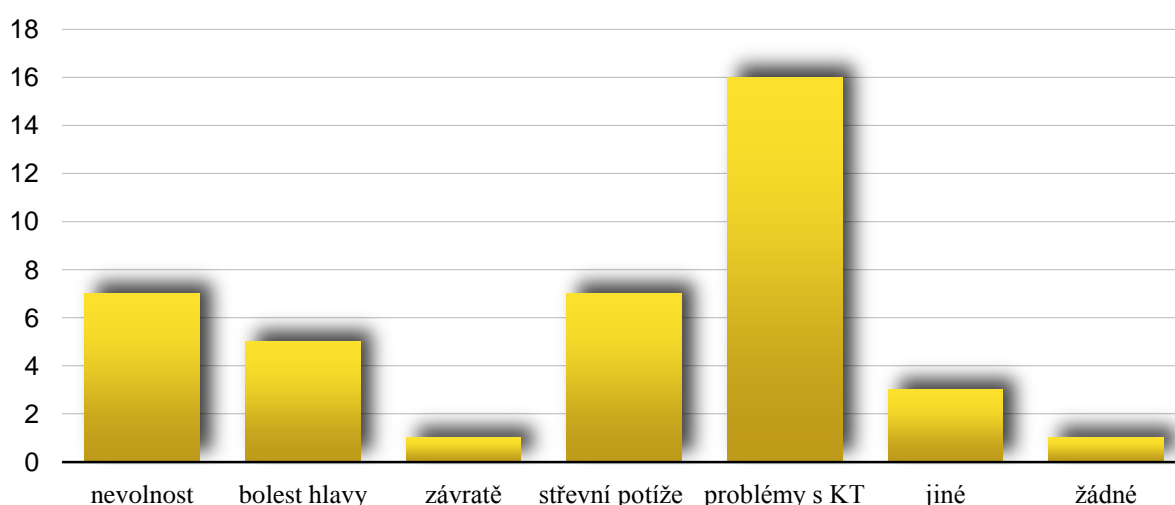
5. LÉKY UŽÍVANÉ PŘI DIALÝZE

Všichni pacienti potvrdili, že u dialýzy užívali léky, které jsou uvedené v teoretické části. Především kladou důraz na přípravky regulující krevní tlak. Udržení správné hodnoty tlaku je totiž nezbytně důležité pro délku přežití ať již při dialýze nebo po transplantaci. Neméně důležité jsou ostatní preparáty zejména vazače fosfátů, erythropoetin a také vitamíny, které se při dialýze nechtěně odstraní z těla, ale jsou pro jeho funkci důležité.



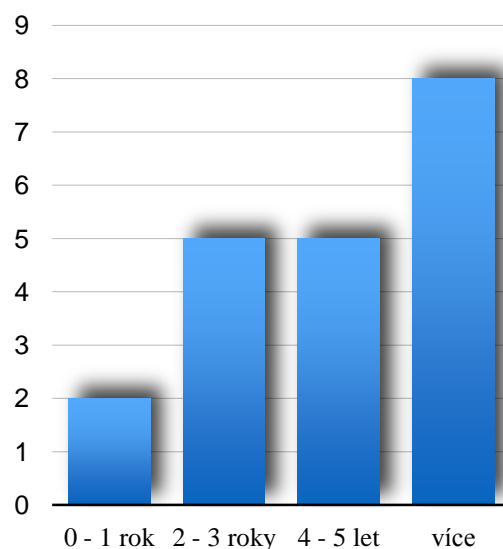
6. VEDLEJŠÍ ÚČINKY DIALÝZY NA PACIENTA

U většiny dotázaných se vyskytují problémy s krevním tlakem, především s jeho zvýšenou hodnotou. Proto se hojně využívají léky na jeho snižování, což ukazuje i předchozí graf. Následují nevolnosti spojené s bolestí hlavy způsobené kolísáním hladiny odpadních látek v krvi mezi jednotlivými dialýzami. Závratě mohou být dány částečnou dehydratací spojenou s poklesem krevního tlaku. Pod pojmem jiné se v dotazníku nejčastěji objevovaly silné křeče a otoky nohou. Pouze v jediném případě pacient neuvedl žádné vedlejší účinky dialýzy, což je vysoce nepravděpodobné.



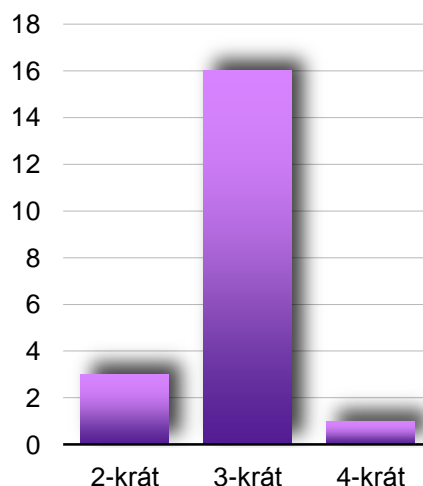
7. ČEKACÍ DOBA NA TRANSPLANTACI

U většiny pacientů trvala čekací doba na první transplantát více než 5 let, což se dá považovat za standardní čekací dobu na vhodný transplantovatelný orgán. Pouze dva z dotazovaných uvádí čekací dobu kratší než rok a to přesně 6 a 9 měsíců. Ostatní účastníci průzkumu se vešli do rozmezí 2 - 4 let. Problémem z hlediska transplantací ledvin je nedostatek dárců, přestože ledvinu může darovat i zdravý jedinec, aniž by ho to ohrozilo na životě.



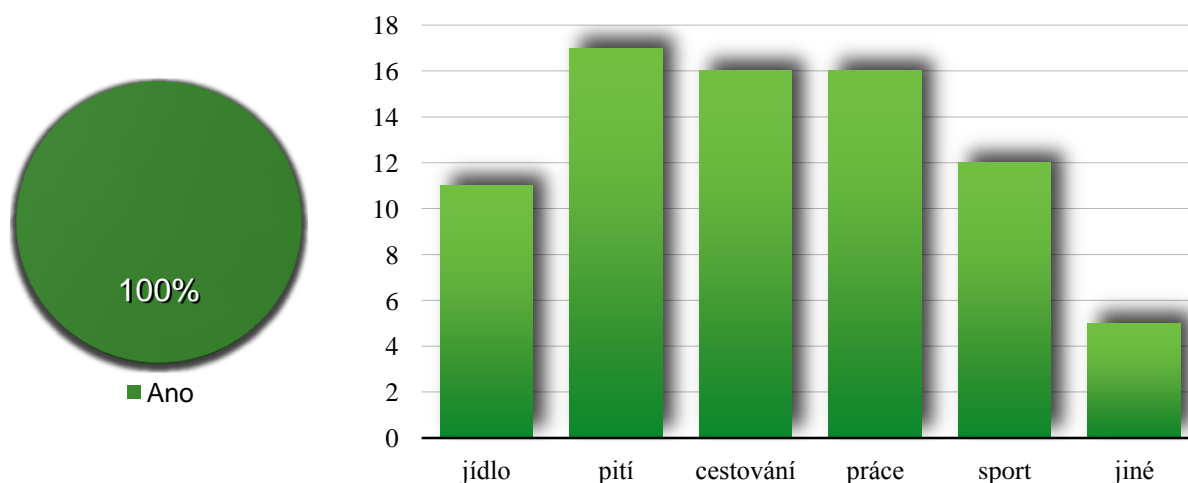
8. ČETNOST DIALÝZY V JEDNOM TÝDNU

Nejběžnější je opakování dialyzačního procesu třikrát týdně, což dokazuje i zmíněný graf. Možná je i dialýza dvakrát týdně, ale v rámci této četnosti se zvyšují omezení, například v množství vody přijaté organismem na jeden den apod. Dialýza čtyřikrát týdně je indikována v mimořádných případech, především pokud je organismus zatížen cizorodou látkou ve velmi výrazném množství.



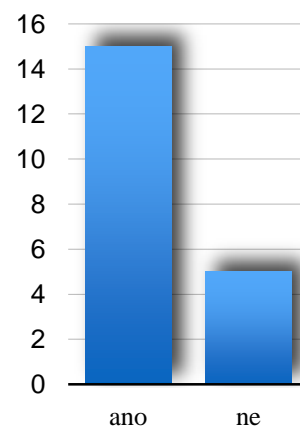
9. OMEZOVALA VÁS DIALÝZA? V ČEM?

Všichni pacienti uvedli, že je dialýza omezuje/omezovala v běžném životě. Samozřejmě s již několikrát zmíněným zadržováním vody v těle je přímo spjato omezování v množství přijatých tekutin. Na druhém a třetím místě je uvedeno cestování, jehož délka je ovlivněna intervalem mezi jednotlivými dialýzami. V dnešní době je možné vycestovat i do zahraničí, předpokládá to však předem zajistit dialýzu v místě pobytu. Stejné omezení představuje dialýza i pro běžné zaměstnání. Pracovní dobu je třeba přizpůsobit dialyzačnímu cyklu. Časová náročnost je asi nejvýznamnějším omezením člověka závislého na dialýze, kterou mnoho lidí zahrnuje do kolonky jiné. Sloupec s názvem jídlo zahrnuje omezení z hlediska příjmu draslíku, fosfátů a soli, tedy dieta. Sportovní omezení vyplývají z ostatních vedlejších účinků dialýzy, tzn. vysoký krevní tlak, trvalý cévní přístup a nižší fyzická výkonnost.

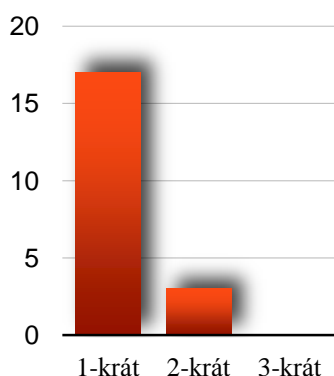


10. FINANČNÍ NÁROČNOST DIALÝZY PRO PACIENTA

Nadpoloviční většinu respondentů dialýza finančně zatěžuje. Nejčastější uváděné důvody byly doprava do dialyzačního centra (dojíždění na velké vzdálenosti, palivo, opencard), nemožnost sehnat vyhovující zaměstnání a invalidní důchod. Bez výjimky pacienti všech věkových kategorií finančně zatěžují doplatky na léky, které musí užívat.



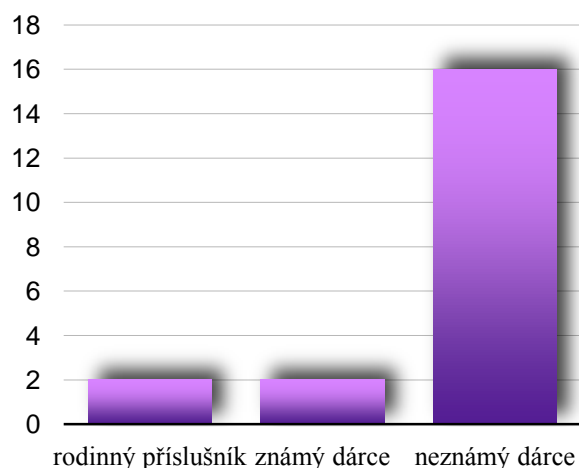
11. ČETNOST TRANSPLANTACE



Ani jeden z dotazovaných nebyl transplantován třikrát. Nejčastěji byla provedena 1 transplantace, která se vyskytla u 17 zúčastněných. Zbylí 3 lidé byli transplantováni dvakrát. Přes 70 % dotázaných je nyní opět na dialýze. Zajímavou výjimku tvoří dotazovaný, který má funkční ledvinu již 20 let.

12. PŮVOD TRANSPLANTÁTU

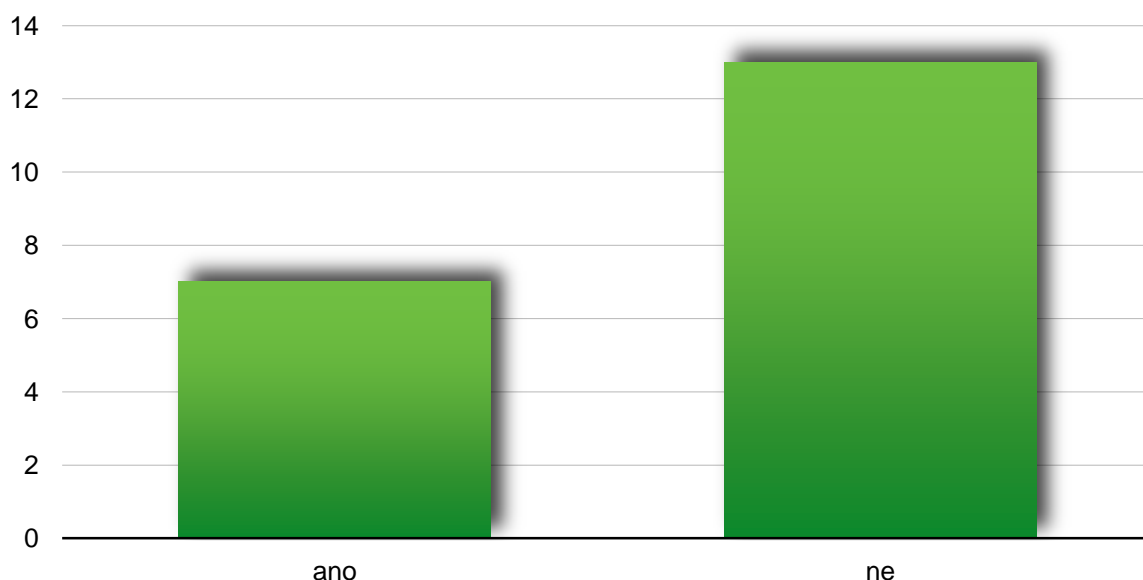
Původ transplantátu je nejčastěji od neznámého dárce a to nejen ledvin, ale i ostatních životně důležitých orgánů. Pokud se jednalo o známého dárce, šlo o takzvanou křížovou transplantaci. Například když manželka A pacienta B nemá vhodnou krevní skupinu (dnes již na krevní skupině tolik nezáleží) pro dárcovství, ale přímo se shoduje s pacientem C z páru, který má stejný problém, pak je možné darování tzv. křížovou zkouškou. Manželka A daruje ledvinu pacientovi C a žena



pacienta C daruje ledvinu pacientovi B. Tím se urychluje celý proces transplantace a zvyšuje se pravděpodobnost nalezení vhodné ledviny. U ostatních dvou případů se jednalo o dárce z blízkého rodinného kruhu, což je další možností, jak urychlit transplantaci. Otázkou však zůstává, zda je transplantovaný ochotný přijmout transplantát od člena rodiny. Tím se zabývám v následující otázce.

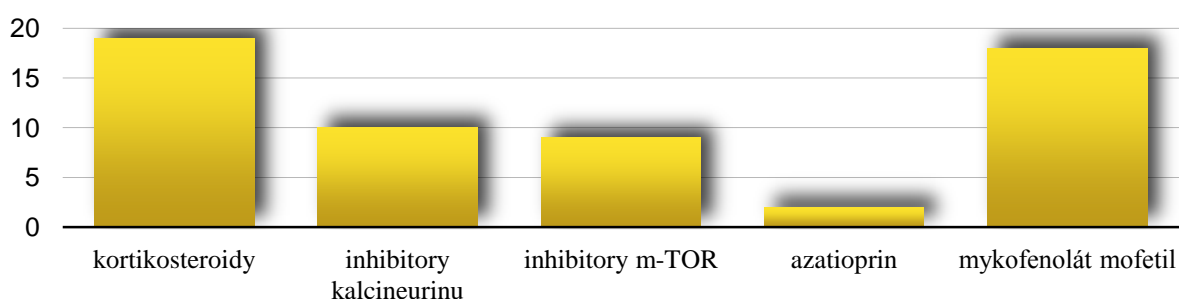
13. MORÁLNÍ PROBLÉM S PŘIJETÍM TRANSPLANTÁTU OD ČLENA RODINY

Morální problém s přijetím transplantovaného orgánu od člena rodiny by nemělo 65% dotazovaných. Zbylých 35 % by transplantát nepřijalo. Povětšinou se jednalo o jedince, kteří byli postiženi onemocněním ledvin dědičným faktorem. Neochota přijmout transplantát od dětí, byla dána možností vývoje nemoci i u nich samotných. Transplantát od partnera odmítají ze stejného důvodu. Chtějí tak zvýšit pravděpodobnost nalezení dárce v případě onemocnění svých dětí. Dalším důvodem jsou omezení blízkého člověka po transplantaci (bolest, léky).



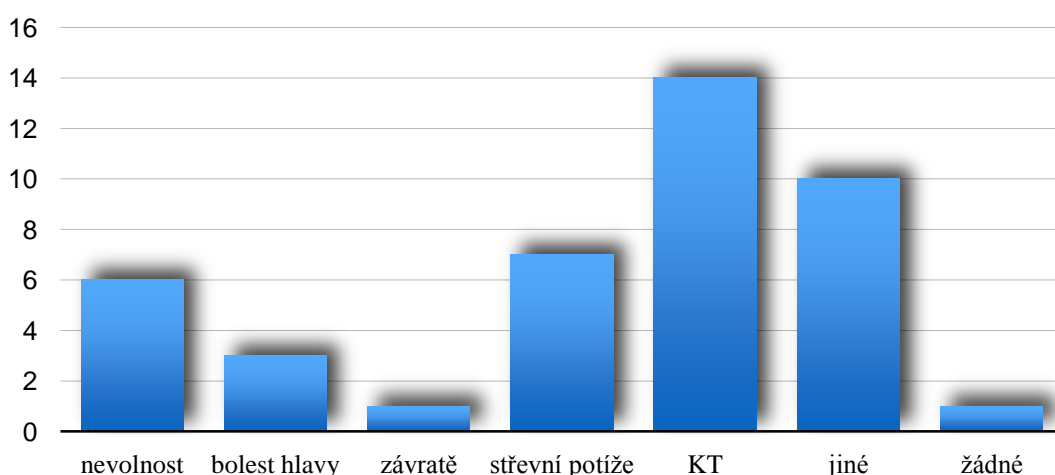
14. JAKÉ LÉKY UŽÍVÁTE PO TRANSPLANTACI?

Zde na grafu si můžeme povšimnout, že kortikosteroidy jsou hojně využívány, protože téměř 100% účastníků je uvedlo jako jedno ze svých léčiv. Kortikosteroidy bychom tedy mohli považovat za jedny ze stavebních kamenů obecné imunosuprese. Druhou příčku zaujal mykofenolát mofetil, který uvedlo necelých 90 % pacientů. Také si všimněme, že azatioprin má minimální zastoupení a to z důvodu jeho téměř plným nahrazením výše zmíněným mykofenolátem mofetil. Inhibitory kalcineurinu a inhibitory m-TOR mají procentuální zastoupení velmi podobné a to pro jejich vzájemnou zastupitelnost.



15. VEDLEJŠÍ ÚČINKY IMUNOSUPRESIV PO TRANSPLANTACI

Ze zúčastněných uvádí 70 % jako nejzávažnější vedlejší účinek léku po transplantaci vysoký krevní tlak. Dalšími negativními účinky jsou střevní potíže, které souvisejí s

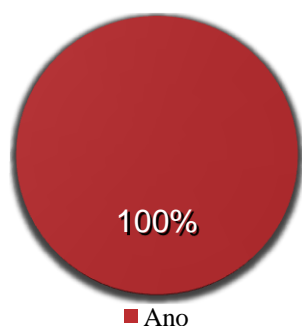


narušenou mikroflórou, způsobenou zmíněnými preparáty. Dále bolest hlavy spojená se závratí a nevolností. Pacienti uvádějí také vedlejší účinky nezahrnuté v možnostech, jako jsou například otoky nohou, žaludeční problémy, související s narušením žaludečních stěn

a vředy, a v neposlední řadě psychické zatížení dotyčného. Psychické trauma může subjekt utrpět z důvodu obav nepřijetí transplantovaného orgánu, nedostatku peněz z nenalezené práce nebo z nepříznivého postoje okolí. Pouze jeden ze všech jedinců nemá žádné vedlejší problémy spojené s imunosupresivními preparáty.

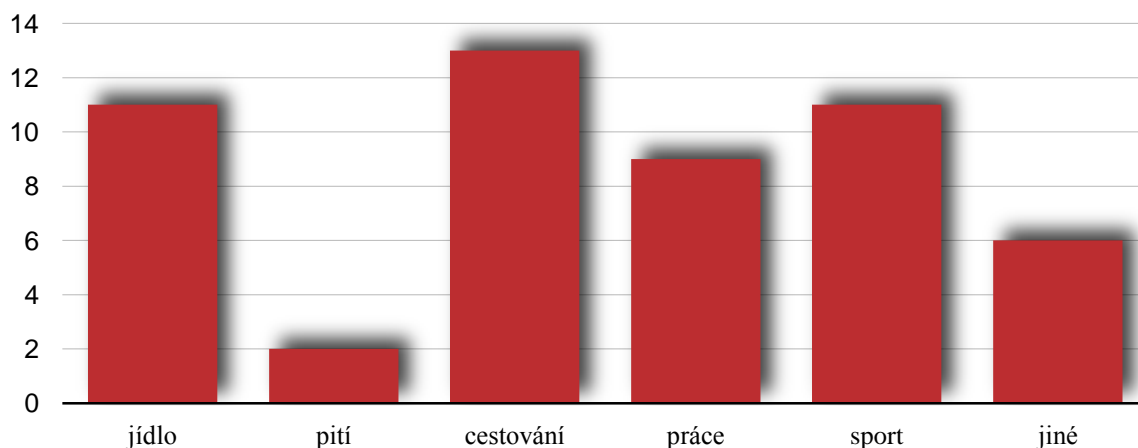
16. OMEZENÍ PŘI TRANSPLANTACI

Celá skupina uvedla, že se potýká s omezením po transplantaci. Hlavním omezením vidí v



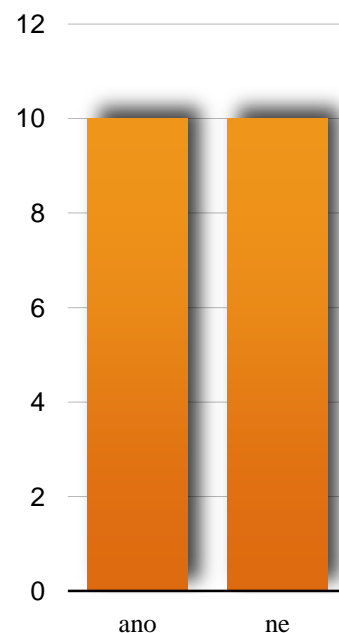
omezení cestování. Nejedná se o úplný zákaz, ale většina uvádí zhoršenou funkci ledviny po návratu z tropických oblastí. Proto jsou místa s teplým klimatem nevhodná. Je třeba volit oblasti chladnější. Dále se samozřejmě jedná o sport, kde není možné se tak plně věnovat určité aktivitě z důvodu zadýchanosti a křečí, jak uvádějí dotazovaní. V jídle jsou omezováni a to především vybranými druhy

ovoce jako grepy, pomelo apod. pro jejich spolupůsobení s imunosupresivy a dále například některými bylinami jako je třezalka, meduňka atd. ze stejného důvodu. V oblasti nápojů se nedoporučuje především alkohol. Ke kolonce jiné nejčastěji vpisovali časové omezení (docházení na kontroly do nemocnic). V pracovních podmínkách se jedná o pracovní neschopnost před a v blízké době po transplantaci, z důvodu rekonvalescence.



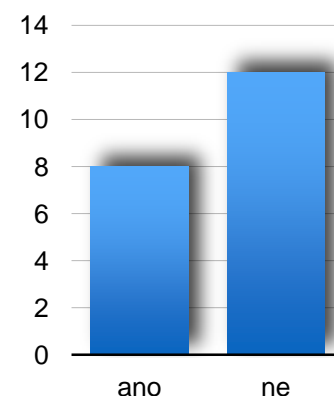
17. OMEZENÍ RODINNÉHO ROZPOČTU PŘI TRANSPLANTACI

Polovina účastníků uvedlo, že transplantace zatěžovala jejich rodinný rozpočet a to především tím, že museli dojíždět na kontroly do poměrně vzdálených nemocnic. Většina z nich dojížděla do IKEMu, přesto, že ne všichni byli z Prahy. Jako další negativní faktor byl uváděn invalidní důchod, především v období rekonvalescence, kdy u pacientů nebylo možné zapojit se do pracovního procesu. Druhá polovina ovšem uvádí, že transplantace jejich rozpočet nijak nenarušila. Můžeme tedy usuzovat, že se jedná o individuální přístup. Pokud rodina má trvalý příjem i od jiného člena rodiny, jedná se pouze o časové zatížení. Pokud ovšem tento příjem v rodině chybí, může být transplantace zásadním zásahem do stylu života až už jedince nebo celé rodiny.



18. ZVÝŠENÁ PÉČE OKOLÍ PO TRANSPLANTACI

Pro 60 % nebyla potřeba zvýšená péče okolí po transplantaci. Zbýlých 40 % uvedlo, že péče okolí byla nutná. Především se jednalo o jedince s dětmi a zvýšenou péčí měli na mysli, že se děti musely přizpůsobit jejich zdravotnímu stavu. Být opatrní, nelézt a neskákat po zotavujícím se rodiči. Dále bylo uvedeno, že se okolí snažilo o sterilní prostředí, ale spíše z jejich iniciativy a ne z potřeby pacienta.



2.6 ROZHOVORY

První z rozhovorů probíhal na dialyzačním centru v Nemocnici Na Homolce s váženým panem doktorem MUDr. Markem Majorem. Pan doktor odpovídal na předem připravené otázky.

Druhý rozhovor probíhal v IKEM, institutu klinické a experimentální medicíny. Odpovídala vážená paní doktorka MUDr. Janka Slatinská. Paní doktorka odpovídala na předem připravené otázky, které byly totožné s otázkami z předchozího rozhovoru.

1. V jaké nemocnici pracujete a jak dlouho se již věnujete pacientům s onemocněním ledvin?

MUDr. Major: Pracuji v Nemocnici Na Homolce a pacientům s onemocněním ledvin se věnuji 25 let.

MUDr. Slatinská: Pracuji v instituci IKEM a problematice transplantace ledvin se věnuji od roku 1999.

2. Je onemocnění ledvin ovlivněno pohlavím jedince?

MUDr. Major: Všeobecně se dá říci, že onemocnění ledvin není ovlivněno pohlavím dítěte, existuje však jedno vzácné onemocnění, které je vázáno na chromozom X a může skončit trvalým selháním funkce ledvin. Jmenuje se Alportův syndrom. Ženy, které mají chromozomy XX, nemají žádné projevy nemoci, onemocnět mohou však jejich synové, kteří zdědí jejich X chromozom, na které je porucha vázána.

MUDr. Slatinská: Částečně, častěji postihuje muže. Nedá se ovšem tvrdit, že by byla přímo vázána na pohlaví. Závisí na konkrétní diagnóze.

3. Je onemocnění ledvin podmíněno věkem nebo onemocnění s věkem pacienta vůbec nesouvisí?

MUDr. Major: Onemocnění ledvin s věkem souvisí výrazně. Jsou např. vrozená onemocnění ledvin, která nejsou slučitelná s životem, takže se u dospělých vůbec nevyskytnou, nebo je skupina onemocnění ledvin dětského věku, kde jedinec je schopen dožít se dospělosti jen v případě úspěšné transplantace. U dospělých je situace taková, že některá onemocnění ledvin, která mají chronický progresivní charakter, po čase dospějí do

stadia konečného selhání ledvin. A je velká skupina onemocnění, jako je cukrovka nebo vysoký krevní tlak, která při nedostatečné léčbě postupem času mohou rovněž způsobit trvalé selhání funkce ledvin.

MUDr. Slatinská: V dětství se častěji řeší vývojové anomálie ledvin a následné komplikace z nich vzniklé (veziko-uretrální komplex, časté infekce močových cest apod.). Ve starším věku jsou příčiny selhání ledvin diabetická nefropatie a vaskulární nefroskleróza.

4. Jaká je nejčastější příčina poruchy ledvin? S jakými výjimečnými případy jste se setkal(a)?

MUDr. Major: Příčin selhání funkce ledvin je celá řada. U akutního selhání ledvin je v mé praxi nejčastější šokový stav. U chronických pacientů v mladším věku je to zánět ledvin. U starších komplikace cukrovky a vysokého krevního tlaku. Jako raritu jsem zažil selhání funkce ledvin po otravě houbou, která se jmenuje pavučinec plyšový, a měli jsme i pacienta, který trpěl vzácnou Fabryho chorobou, kterou zapříčiňuje porucha specifického enzymu, a v orgánech pacienta se ukládají produkty patologického metabolismu, které pak zapříčiní jejich selhání. Náš pacient zemřel na selhání srdce.

MUDr. Slatinská: Nejčastější příčina selhání ledvin je diabetes mellitus. Výjimečným případem z mé praxe byl atypický hemolyticko-uremický syndrom.

5. Pro které pacienty je vhodnější dialýza než transplantace a naopak? (předchozí transplantace, apod.)

MUDr. Major: U transplantace ledvin nebo jakéhokoliv jiného orgánu musíme mít na mysli, že pacient bude doživotně zatížen riziky imunosupresivní terapie a také musíme brát v úvahu, že život není nekonečný a u každého jednotlivého pacienta se musíme zamyslet nad jeho celkovou kondicí a životní prognózou. Proto seniorům s mnoha dalšími chorobami transplantaci většinou nenabízíme vůbec, naopak mladší pacienty se snažíme přesvědčit o tom, že jejich život s transplantovanou ledvinou bude mít lepší kvalitu.

MUDr. Slatinská: Pro každého pacienta, který je schopný podstoupit transplantaci (jeho zdravotní stav je vyhovující) je výhodnější transplantace ledviny (dlouhodobé přežívání pacientů po transplantaci je signifikantně lepší). A naopak, pokud pacient je polymorbidní

a jeho zdravotní stav neumožňuje provést transplantaci (life expectancy je kratší než 5 let), tak pacient zůstává v dialyzačním programu.

6. Které léky jsou pro pacienta při dialýze nezbytné?

MUDr. Major: Chronické selhání ledvin s sebou přináší celou řadu sekundárních komplikací, které samotná dialýza nevyřeší. Proto většina pacientů dostává lidský erythropoetin a železo, kterým se léčí sekundární anémie. Ve zdravých ledvinách se totiž produkuje hormon erythropoetin, který je nutný pro dozrávání červených krvinek, selhané ledviny tento hormon neprodukují. Ledviny jsou také nezbytné pro metabolismus vitamínu D, proto pacienti na dialýze musí užívat vitamin D již v upravené podobě. Rovněž některé vitamíny, jako je pyridoxin a kyselina listová, musí užívat téměř všichni dialyzovaní pacienti. Ostatní léky se pak přidávají podle situace.

MUDr. Slatinská: Léky v dialyzačním programu závisí na metabolickém stavu pacienta a přidružených komorbidit. Nejčastější jsou antihypertenziva, léky upravující acidobazickou rovnováhu, léky k léčbě kostního metabolismu, antidiabetika a inzulin.

7. Jaké vedlejší účinky má dialýza na pacienta z obecného hlediska? S jakými se nejčastěji setkáváte?

MUDr. Major: Současná moderní hemodialyzační léčba je pacienty velmi dobře tolerovaná a je mnoho možností, jak dialyzační předpis přizpůsobit co nejlépe potřebám pacienta. Přesto je třeba si uvědomit, že stále je to zásah do životního stereotypu pacienta a pouhá představa časté doživotní závislosti na nějakém přístroji představuje chronický stres. Dále je nutné vzít v úvahu, že sebelepší dialyzační membrána je cizorodý materiál a dlouhodobý opakovaný kontakt krve s tímto materiálem vyvolává imunologickou odezvu. A konečně přes veškerou dokonalou techniku a léčbu nelze všechny funkce ledviny nahradit na 100%. Při samotné dialýze se u pacientů velmi často setkáváme s výkyvy krevního tlaku, které souvisí s rychlým přesunem tělesných tekutin.

MUDr. Slatinská: Můžeme říci, že pacient se stává, při dlouhodobém docházení na dialýzu, imunokompromitovaným. Nebezpečími jsou dysekvilibrium, hypotenze (hyperfúze orgánů), dekompenzovaná hypertenze a riziko TIA/CMP.

8. Je pacient vystaven při dialýze nějakému nebezpečí? (infekce, apod.)

MUDr. Major: I přes všechny doporučené léčebné a ošetrovatelské postupy se nedá zcela zabránit možným rizikům při hemodialyzační léčbě. Nejčastějším rizikem jsou infekční komplikace a riziko krevních ztrát. Všechny pacienty očkujeme proti virové hepatitidě typu B, existuje však hepatitida typu C, proti které se očkovat nedá a která není ve skupině dlouhodobě dialyzovaných pacientů nijak vzácná. Přestože pacienty pravidelně testujeme, tato infekce má dlouhou inkubační dobu a v současné době, kdy pacienti mohou volně cestovat do ciziny a dialýzu absolvují v nejrůznějších zemích, riziko nákazy nejen touto žloutenkou existuje. Ke krevním ztrátám může dojít vzácně při technické závadě nebo vadou materiálu mimotělního okruhu, častěji krvácením v místě vpichu dialyzačních jehel.

MUDr. Slatinská: Toto je velmi široká otázka a je velmi těžké ji zodpovědět. Jsou popsány celé knihy o možných komplikacích vznikajících při dialyzační léčbě. Nejčastějšími vedlejšími účinky jsou anémie, porucha kalcio-fosfátového metabolismu (osteoporóza, hyperparathyreóza), syndrom neklidných nohou, sociální izolace (nemožnost volného pohybu při hemodialýze = cestování), při ztrátě diurézy častá hyperhydratace spojená s dekompenzovanou art. hypertenzií, následná hypertrofie komor srdečních, kardiální selhávání, častější výskyt ischemické choroby srdeční, poruchy srdečního rytmu, uremická kardiomyopatie, akcelerovaná arterioskleróza, poruchy spánku a sklon k infekčním chorobám.

9. Kolik vody dokáže tělo pacienta udržet v meziprocesech dialýzy než dojde k vážnějším problémům?

MUDr. Major: Zadržování vody u pacientů, kteří buď vůbec nemočí, nebo močí jen málo, je na dialýze zásadní problém. Pacienti se mohou přebytečné vody sice částečně zbavovat pocením a stolicí, ale podstatné množství přebytečné vody se musí odstranit dialýzou. Mladí pacienti se zdravým srdcem mohou tolerovat třeba 5 litrů vody v těle navíc, ale u pacientů se srdečním selháváním by toto množství již mohlo zapříčinit vznik otoku plic a smrt.

MUDr. Slatinská: Jedná se o dvě procenta z optimální stanovené váhy pacienta.

10. Je proces dialýzy pro tělo pacienta náročnější než užívání léků nutných po transplantaci s ohledem na jejich vedlejší účinky?

MUDr. Major: Z mého pohledu je proces hemodialýzy, popřípadě peritoneální dialýzy, pro pacienta s chronickým selháním ledvin určitě více zatěžující, než užívání imunosupresiv po transplantaci ledviny. Důkazem jsou i moji pacienti, kteří po selhání funkce transplantované ledviny chtějí co nejdříve znovu zařadit do čekací listiny.

MUDr. Slatinská: Obecně se dá říci, že ano. Je to ovšem velmi individuální.

11. Setkáváte se s odmítavými reakcemi pacienta na opakovanou transplantaci v případě, že se první transplantace u pacienta nepovedla?

MUDr. Major: Případy, že pacienti už nechtějí znovu zařadit do čekací listiny po neúspěšné transplantaci, samozřejmě máme. Je to dáno několika faktory. Transplantace je operační zákrok se všemi obecnými riziky. Ta se sice snažíme již během čekání na transplantaci eliminovat, ale nelze možné komplikace anestézie a chirurgického zákroku eliminovat zcela. Mohou se objevit i nepříjemné pooperační komplikace, může dojít k akutnímu odhojování ledviny, kdy je nutné podávat speciální infuzní terapii, která je někdy velmi špatně pacientem tolerována. Může dojít k situaci, že pacient probudí z narkózy s vývodem moči do urostomického sáčku, protože se nepodařilo během operace napojit močové cesty. Pacient může mít od samého počátku močové infekce a novou ledvinu je třeba znovu vyjmout. Jsou případy, že pacient cizí ledvinu i přes dostupnou imunosupresi velmi špatně toleruje a je více v nemocnici než doma. Po takových zkušenostech někteří pacienti už nechtějí transplantaci podstoupit znovu. Máme i pacienty, kteří z rodinných a pracovních důvodů do čekací listiny nechtějí zařadit vůbec. Transplantace, pokud není z živého dárce, nejde časově naplánovat, což někoho může odradit. Pacient však může v daný okamžik transplantaci odmítnout. Pokud to není z časově omezené akutní krátkodobé nemoci (např. akutní horečnaté onemocnění), provádí o tom transplantační středisko záznam a při opakovaném odmítnutí je již čekatel z čekací listiny vyřazen.

MUDr. Slatinská: Ano. Tato reakce u pacientů je velmi častá. Po nezdařené transplantaci je těžké pacienta přesvědčit, že je pro něj transplantace výhodnější volbou než dialyzační proces.

12. Kolikrát je možné transplantovat ledvinu?

MUDr. Major: Limit počtu transplantací není přesně stanoven. Vždy záleží na zhodnocení transplantčním chirurgem, zda je možné novou nebo další ledvinu vůbec technicky transplantovat. Druhé transplantace jsou docela běžné, třetí již vzácné a čtvrté raritní.

MUDr. Slatinská: V našem centru máme jednoho pacienta po 5. úspěšné transplantaci. To ale není běžná situace. Už 3. a 4. transplantace je vysoce riziková z imunologického hlediska, obtížného chirurgického zákroku, řešení komorbidit, atd.

13. Je pro pacienty problematické přijmout transplantát od rodinného příslušníka?

MUDr. Major: Program transplantací od živého dárce se v poslední době u nás zdárně rozšiřuje. Dárce může být pokrevní i nepokrevní příbuzný, dokonce už byla provedena příbuzenská transplantace s neshodou v krevní skupině. Dárce může být i nepříbuzný, anonymní altruista, provádějí se i zkřížené transplantace, když v daných párech darování ledviny z imunologických důvodů nelze. Předností je vždy to, že se jedná o předem plánovaný výkon, na který se může dárce i příjemce náležitě připravit. Problematika příbuzenských transplantací je vždy velmi citlivá. Existují nemoci ledvin, které mohou takzvaně rekurovat (t.j. objeví se znovu) i v transplantované ledvině. V takových případech s rodinou o možnosti příbuzenské transplantace vůbec nemluvíme, pokud však někdo z příbuzných sám aktivně trvá na tom, že chce svou ledvinu darovat, bránit mu nemůžeme, i když ho musíme upozornit na to, že výsledek nemusí být dlouhodobě příznivý. V každém případě eventuálního dárce odešleme do transplantčního centra k vyšetření. Výsledky příbuzenských transplantací i ostatních transplantací od živých dárců mají výrazně lepší prognózu, přesto je třeba rodinné příslušníky informovat velmi citlivě a nijak na ně nenaléhat v otázce možného dárce. V mé praxi mám i případ jednovaječných dvojčat, která jsou geneticky identická a po transplantaci nebylo třeba dávat obvyklou imunosupresivní terapii, což je ideální stav, ale ve světě vzácný.

MUDr. Slatinská: Ve většině případů ne. Pokud tedy myslíme psychologickou stránku věci. Z hlediska dlouhodobého přežívání transplantovaného orgánu je geneticky příbuzný dárce jednoznačnou výhodou.

14. Jaký je Váš názor na léčbu trojkombinací a na jejich vedlejší účinky?

MUDr. Major: Současná nejmodernější imunosupresivní terapie má své nežádoucí účinky, ale ty jsou z mého pohledu vyváženy benefitem kvalitnějšího života s transplantovanou ledvinou.

MUDr. Slatinská: Imunosupresivní režimy (kombinace tří imunosupresiv: kortikosteroidů, antimetabolitů a kalcineuronových inhibitorů) jsou nejefektivnější udržovací imunosupresivní léčbou proti odhojení transplantovaných orgánů, které doporučují mezinárodní transplantační guidelines. Nejčastější nežádoucí účinky jsou anémie, leukopénie, rozvoj potransplantačního diabetu mellitu, katarakty, osteoporózy, vyšší výskyt infekčních a maligních onemocnění, poruchy nálad, deprese a vypadávání vlasů.

15. Jaký je Váš názor na biologickou léčbu? Jste spíše pro nebo proti?

MUDr. Major: Biologická léčba, které se také říká cílená léčba, je velice perspektivní metoda léčby řady chorob, nejen kde je problémem autoimunitní reakce. Dnes se úspěšně používá v onkologii, revmatologii, dermatologii i jinde. V transplantační medicíně se již využívají tzv. monoklonální protilátky k potlačení imunitní reakce na přítomnost cizorodého orgánu v těle. Jako všechny léky i tyto preparáty mají nežádoucí účinky, ale jejich benefit je nesporný. Jsem jednoznačně pro rozvoj biologické léčby a věřím, že se stanou dostupnější, protože jejich současná cena je enormní.

MUDr. Slatinská: V indikovaných případech jednoznačně ano. Důvodem jsou výborné výsledky potvrzené v klinických studiích.

16. Proč se biologická léčba v ČR nevyužívá ve velkém množství přesto, že má dobré výsledky bez vedlejších účinků?

MUDr. Major: Limitem využívání biologické léčby je její cena. U některých karcinomů ledvin, které se již také dají léčit touto metodou, je její cena měsíčně v řádech desetitisíců korun. Je to dáno i tím, že vývoj těchto léků je dlouhodobý a velmi náročný.

MUDr. Slatinská: Hlavním důvodem jsou finance a znalost individuální indikace.

17. Proč myslíte, že se vývoj některých léků zastavil v testovacích fázích i když jejich výsledky byly uspokojivé?

MUDr. Major: Vývoj nových léků je velmi nákladný a dlouhodobý proces. Základními limity vývoje jsou vysoké požadavky na bezpečnost a vysoká nákladnost. Z těchto důvodů byl celý tento proces mnohokrát ukončen i u některých nadějných preparátů. Kvůli vysokým nárokům na bezpečnost, zákazu testování na lidoopech ve vyspělých státech, cena nových preparátů stále stoupá a celý proces vývoje se prodlužuje. Vývoj nového preparátu a jeho uvedení na trh dnes trvá 10 až 15 let a stojí i více než miliardu dolarů. A navíc jen zhruba každý třetí úspěšný preparát své náklady uhradí.

MUDr. Slatinská: Ekonomická stránka věci.

18. Jakou nejdelší dobu je transplantovaná ledvina schopna zastupovat funkce původní ledviny?

MUDr. Major: Úspěch transplantace záleží na kvalitě dárcovského orgánu, provedeném chirurgickém výkonu a imunosupresivní léčbě. Statisticky platí, že po roce funguje 90% transplantovaných ledvin a 95 procent transplantovaných pacientů. Po 5 letech funguje 66% těchto ledvin a přežívá 80% pacientů. Podle statistiky to příliš příznivě nevypadá, ale mám pacienty, kteří žijí s transplantovanou ledvinou již přes 20 let.

MUDr. Slatinská: průměrná doba přežívání transplantované ledviny od kadaverózního dárce je 12 let. Od žijícího dárce až 17 let. Rekord v našem centru je 33 let.

19. Jaká nejčastější poškození způsobují imunosupresiva a kortikosteroidy?

MUDr. Major: Vedlejší účinky kortikosteroidů jsou časté a významné. Patří sem šedý zákal, osteoporóza, vysoký krevní tlak, cukrovka, zvýšení hladiny tuků v krvi a tím vyšší riziko aterosklerózy, obezita a i vznik psychických poruch včetně depresí. Současně používané imunosupresivní léky mají celou řadu dalších nežádoucích účinků od kožních a slizničních změn, jako jsou nepříjemné záněty zduřelých dásní, náchylnost k infekcím, neurotoxicita, zažívací obtíže a k nejzávažnějším nežádoucím účinkům patří vyšší riziko vzniku zhoubných nádorů.

MUDr. Slatinská: Nejčastější nežádoucí účinky jsou anémie, leukopénie, rozvoj potransplantačního diabetu mellitu, katarakty, osteoporózy, vyšší výskyt infekčních a maligních onemocnění, poruchy nálad, deprese, vypadávání vlasů a otoky nohou.

20. S jakými nejčastějšími souvisejícími onemocněními u pacientů se setkáváte?

MUDr. Major: Mezi nejčastější další onemocnění pacientů se selháním ledvin patří kardiovaskulární onemocnění. Již samotný fakt, že pacient trpí nezvratným selháním funkce ledvin, zvyšuje kardiovaskulární riziko. Navíc mají naši pacienti ve více než 50% vysoký krevní tlak, mají menší fyzickou aktivitu, velmi často poruchu metabolismu tuků, ti starší i cukrovku, to všechno se podílí na jejich vysokém riziku vzniku aterosklerózy a komplikací z tohoto plynoucích. Na druhou stranu pacienti na dialýze 3x týdně vidí pravidelně lékaře, každý měsíc se u nich provádějí krevní testy, mají výborné nemocniční zázemí, a to všechno pomáhá některá zdravotní rizika včas objevit a řešit. A tak není výjimkou na dialýze pacient nad 80 let a dokonce máme i pacienty, kterým je 90 let.

MUDr. Slatinská: Diabetes mellitus, hypertenze, ischemická choroba srdeční, porucha metabolismu tuků a primární hyperparathyreóza.

21. Hazardují pacienti často s používáním léků bez receptu bez předchozí konzultace? Jaké účinky tyto léky na pacienta s transplantovanou ledvinou mohou mít?

MUDr. Major: Naši pacienti jsou obecně velmi disciplinovaní. S neznámými léky bez receptu prakticky vůbec neexperimentují, zvláště ti po transplantaci. Naopak se snaží všechno konzultovat s lékaři. Výjimkou jsou pacienti s progredující nedostatečností funkce ledvin, kteří ještě na dialýzu nechodí a fakt, že jednou na dialýze skončí, psychicky obtížně akceptují. Tito pacienti někdy vyhledávají pomoc léčitelů a experimentují s alternativními způsoby léčby, většinou však záhy zjistí, že jen zbytečně vynaložili své finance. Totéž bývá někdy i na samotném začátku pravidelné dialyzační léčby, kdy je již funkce vlastních ledvin ztracena a tehdy mohou mít tyto alternativní praktiky fatální následky. Většinu lidí totiž ani nenapadne, že takový člověk může zemřít například poté, co mu léčitel naordinuje pít velké množství čaje. Pacient se selhanými ledvinami tuto tekutinu z těla nevyloučí a může zemřít na otok plic. Rovněž by asi nikoho nenapadlo, že zemřít se dá i po ovocné dietě, která obsahuje velké množství draslíku a způsobí u dialyzovaného pacienta srdeční zástavu, která se jen obtížně dá zresuscitovat. Transplantovaní pacienti si z velké většiny

velmi váží toho, že nemusí chodit na dialýzu a jsou na sebe v tomto směru velmi opatrní, zvláště pak, když v sobě nosí ledvinu někoho blízkého.

MUDr. Slatinská: Pacienti často konzultují užívání léků bez receptu (při propuštění z nemocnice jsou podrobně instruováni koordinátorkami o vhodných a nevhodných lécích. Dostávají příručku s povolenými léky. Naopak často lékaři z jiných specializovaných pracovišť se aktivně nezajímají o léky, které jsou nevhodné u pacienta s transplantací. Mnoho z těchto léků má nepříznivé interakce s imunosupresivy (interakce s CYP 450) a mohou významně zvýšit hladinu imunosupresiv v krvi. Tím může dojít k nefrotoxicitě a nebo navození akutní rejekce, která může způsobit selhání transplantovaného orgánu.

3. ZÁVĚR

Během zpracovávání své bakalářské práce jsem zjistila velké množství nových informací, ačkoli jsem se domnívala, že jsem do této problematiky dostatečně zasvěcena. Výsledkem studia literatury a odborných článků bylo zjištění, že v dnešní době máme velké množství léků, které nám umožňují udržet při životě i pacienty dříve neoperabilní. Také jsem zjistila, že vždy záleží na správné volbě a kombinaci léků. Většinou se jedná o dlouhodobější hledání. Vede zde metoda „pokus - omyl“, která je nutná, protože každý pacient je jiný a jinak na léky reaguje.

Dotazníky potvrdily mé domněnky. Velmi zajímavé bylo i porovnání jejich výsledků s odpověďmi lékařů při našich rozhovorech. Z dotazníků je zřejmé, že porucha ledvin postihuje spíše muže než ženy, ale není možné určit, který věk je nejrizikovější. Nejčastější příčinou je předchozí onemocnění a dědičný faktor. Většina nemocných se s poruchou ledvin léčí déle jak 6 let a stejně dlouhá je i průměrná čekací doba na transplantaci. Uvedené preparáty, které se musí využívat při dialyzačním procesu, byly všemi účastníky potvrzeny na 100 %. Pacienti na dialýze, kteří ji obvykle absolvují 3-krát týdně, si nejvíce stěžovali na problémy se zvýšeným krevním tlakem a nevolností. Nejzávažnější omezení pacienti vidí v oblasti cestování, časové náročnosti, množství přijatých tekutin mezi dialýzami a pracovní neschopností spojenou s finančními problémy, které uvádí 75% z nich. Dotazovaní byli transplantováni maximálně 2-krát, ovšem převážná většina pouze 1-krát. Přičemž transplantát pocházel převážně od neznámého dárce, ve dvou případech se jednalo o křížovou a párovou transplantaci. Toto minimální zastoupení transplantátu od rodinného příslušníka je poměrně zvláštní, protože morální problém s jeho přijetím mělo pouze 35 % pacientů.

Po transplantaci jsou téměř ve 100 % případů v léčích zastoupeny kortikosteroidy. Azatioprin je zastoupen minimálně a to je dáno jeho plnohodnotným zastoupením mykofenolátem mofetil jak ukazuje můj graf. Užívání inhibitorů kalcineurinu a inhibitorů m-TOR jsou v zastoupení 50:50. Jako vedlejší účinky těchto preparátů byly uvedeny problémy s výškou krevního tlaku, střevní a žaludeční potíže, otoky nohou a psychické zatížení. Omezenými se cítí 100 % zúčastněných a to hlavně v cestování do tropických oblastí, sportu a pracovních příležitostech (především zpočátku). Pokud rodina má trvalý příjem i od jiného člena, pak se o příliš velké finanční zatížení nejedná. V případě, že pacient je odkázán pouze na svůj příjem, který představuje invalidní důchod, finance jsou naprosto nedostačující, a je třeba jejich nedostatek nahrazovat pomocí speciálních

příspěvků. Většina dotazovaných nepotřebovala zvýšenou péči svého okolí bezprostředně po transplantaci ani později. Pokud ano, tak se jednalo spíše o vstřícný přístup potomků a příbuzných k nemocnému.

Oba renomovaní lékaři s dlouhodobou praxí mají podobné názory, které se ve většině případů shodují i s výsledky dotazníků. Nedá se přímo říci, že by chronické selhání ledvin postihovalo více či méně některé pohlaví. Z praxe obou lékařů ovšem vyplývá, že se s onemocněním léčí více mužů. Příčinnou této skutečnosti může být Alportův syndrom jež zmiňuje MUDr. Major.

Pokud se podíváme na věkovou stránku věci, tak nelze říci, že by se onemocnění ledvin vázalo jen k určité věkové skupině, ovšem u každého věkového rozmezí se liší příčiny těchto poruch. U dětí se jedná především o vrozené vady ledvin, u mladých lidí jde o záněty ledvin a u starší populace je hlavní příčinou diabetes mellitus. Pro osoby starší a s více onemocněními je vhodnější zůstat v dialyzačním programu, zatímco mladým a téměř zdravým lidem je doporučována transplantace a to především z důvodu plnohodnotného života nezávislého na přístrojích. Sekundární komplikace, které samotná dialýza nevyřeší, se musí kompenzovat nezbytnými léky. Proto většina pacientů dostává lidský erythropoetin, železo a vitamín D spolu s ostatními vitamíny. Další indikace léků jsou předepisovány individuálně. Důležitými vedlejšími účinky dialýzy zůstává psychické zatížení, kolísání krevního tlaku a syndrom neklidných nohou. Negativní stránkou věci je i možnost závažné infekce. Častý je výskyt žloutenky typu B, přestože jsou pacienti v ČR očkováni. V dnešní době, kdy je cestování díky dostupnosti dialýzy umožněno i pacientům v dialyzačním programu, se často setkáváme s nákazou získanou při pobytu v zahraničním dialyzačním centru. Domnívám se, že pro pacienty závislé na dialýze, je velmi důležitý výběr destinace s ohledem na kvalitu a úroveň tamní lékařské péče a materiálního vybavení.

Velmi mne zaujala otázka množství vody, které člověk na dialýze může přijmout a která ho ve větším množství přímo ohrožuje na životě. Tělo mladého, jinak zdravého pacienta, je schopno do značné míry tolerovat zvýšený obsah vody bez větších obtíží. Jakmile však dojde k dalšímu příjmu vody, objeví se otoky, zhoršené dýchání, voda v plicích a pacient se začne dusit.

Lékaři se také shodli, že transplantace, i přes množství léků dodávaných do těla, je přijatelnější než dialýza. Není však vhodná pro každého a také lze konstatovat, že pokud u pacienta proběhla neúspěšná transplantace, obává se ji podstoupit znovu. Tam kde transplantace proběhla úspěšně, je přístup k opakovanému zákroku výrazně vstřícnější. Jak

je možné vyčíst z výše uvedeného rozhovoru s lékařem, průměrná doba přežití darovaného orgánu je kolem 15 let. Jedná se o celkový průměr bez ohledu na to, zda jde o příbuzenskou nebo náhodnou transplantaci. Příklad pacienta s funkčním štěpem po 33 let považuji spíše za raritu. I když je nepochybné, že s vývojem nových preparátů omezujících imunitní odpověď pacientů a jejich použitím v klinické praxi se doba přežití transplantovaných orgánů stále prodlužuje. Možnost využití transplantace se zvyšuje i díky dárcovství orgánů v rámci rodiny či křížové transplantaci a také snižováním nároků na laboratorní shody v parametrech štěpů. Zjistila jsem, že pacientům ani rodinným příslušníkům nedělá dárcovství v rámci rodiny problém. Pokud se setkáme s odmítnutím dárce či příjemce, má to vždy závažný důvod. Příkladem je uchování zdravého orgánu pro potomky, u kterých je riziko nutnosti transplantace velmi vysoké. Pro mnohé pacienty by byla ideální biologická léčba, bohužel je ekonomicky obtížně dostupná a používá se jen ve výjimečných případech. Problém je i s vývojem nových léčiv. Zdá se, že finanční hledisko převažuje ve všech oblastech lidské činnosti a to by myslím zrovna ve zdravotnictví platit nemělo.

Ze všech těchto informací jsem vyvodila jednoduchý závěr. Medicína v ČR je na vysoké úrovni. Máme špičkové lékaře a vědce, kteří se neustále snaží objevovat nové léky a metody léčby. Díky nim je dnes vysoká pravděpodobnost přežití těžce nemocných pacientů, dokonce bez větších omezení. Léky sice mají vedlejší účinky, ale ty nepřesahují únosnou mez a přínos léčby kortikosteroidy a imunosupresivy je vysoce převyšuje.

4. LITERATURA

BENNETT, WM., DE MATTOS, A., MEYER, MM., ANDOH, TF., BARRY, JM. Chronic cyclosporine nephropathy. The Achille's heel of immunosuppressive therapy. *Kidney Int.*, 1996, 50, p. 1089 - 1100.

EKBERG, H., TEDESCO-SILVA, H., DEMIRBAS, A., VÍTKO, S., NASHAM, B., GÜRKAN, A., MARGREITER, R., HUGO, C., GRINYÓ, JM., FREI, U., VAN-RENTERGHEM, Y., DALOZE, P., HALLORAN, PF. ELITE-Symphony Study. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *N. Engl. J. Med.*, 2007, 357(25), p. 2562 - 2575.

FEUTREN, G., MIHATSCH, M. J., Risk factors for cyclosporine-induced nephropathy in patients with autoimmune diseases. *N. Engl. J. Med.*, 1992, 326, p. 1654 - 1660.

GROTH, CG., BÄCKMAN, L., MORALES, JM., et al. Sirolimus (rapamycin) - based therapy in human renal transplantation. *Transplantation*, 1999, 67, p. 1036-1042.

HALLORAN, P., MATHEW, T., TOMLANOVICH, S., GROTH, C., HOOFTMAN, L., BARKER, C. Mycophenolate mofetil in renal allograft recipients: a pooled efficacy analysis of three randomized, double-blind, clinical studies in prevention of rejection. The international Mycophenolate Mofetil Renal Transplant Study Groups. *Transplantation*, 1997, 63(1), p. 39-47.

HILGERT, I., FRANEK, F., STEFANOVA, I., KASLIK, J., JIRKA, J., KRISTOFOVA, H., ROSSMANN, P., SOUCEK, J., HOREJSI, V. Therapeutic in vivo use of the A1-CD3 monoclonal antibody. *Transplantation*. 1993, 55, p. 435-438.

CHATENOUD, L., FERRAN, C., REUTER, A., LEGENDRE, C., GEVAERT, Y., KREIS, H., FRANCHIMONT, P., BACH, JF. Systematic reaction to the anti-T-cell monoclonal antibody OKT3 in relation to serum levels of tumor necrosis factor and interferon-gamma. *N. Engl. J. Med.*, 1989, 320(21), p. 1420-1421.

JOHNSON, R.J., FEEHALLY, J. Comprehensive Clinical Nephrology. 3rd ed., *Mosby, Elsevier*, 2007.

NORMAN, D.J., KAHANA, L., STUART, F.P. Jr., THISTLETHWAITE, JR. Jr., SHIELD, C.F. 3rd, MONACO, A., DEHLINGER, J., WU, S.C., VAN HORN, A., HAVERTY, T.P. A randomized clinical trial of induction therapy with OKT3 in kidney transplantation. *Transplantation*, 1993, 55(1), p. 44-50.

SLATINSKA, J., HONSOVA, E., LYEROVA, L., SLAVCEV, A., VIKLICKÝ, O. Acute humoral rejection of renal transplant. *Vnitř. Lek.*, 2007, 53(3), s. 249-252.

VIKlický, O. Sirolimus a jeho místo v současné transplantační medicíně. *Remedia*, 2003, 13(3), s. 199-206.

VIKlický, O., JANOUSEK, L., BALAZ, P., et al. Transplantace ledviny v klinické praxi. *Grada Publishing a.s.*, 2008

VIKlický, O., ZOU, H., MULLER, V., LACHA, J., SZABO, A., HEEMANN, U. SDZ RAD prevents manifestation of chronic rejection in rat renal allografts. *Transplantation*, 2000, 69, p. 497-502

VINCENTI, F., FRIMAN, S., SCHUERMANN, E., ROSTAING, L., NENESEN, T., CAMPISOL, J.M., et al. On behalf of the DIRECT (Diabetes Incidence after Renal Transplantation: Neoral* C2 Monitoring versus Tacrolimus) Investigators. Results of an International, Randomized Trial Comparing Glucose Metabolism Disorders and Outcome with Cyclosporine Versus Tacrolimus. *Am. J. Transplantation*, 2007, 7, p. 1506-1514.

VINCENTI, F., LARSEN, C., DURRBACH, A., WEKERLE, T., NASHAN, B., BLANCHO, G., LANG, P., GRINYO, J., HALLORAN, P.F., SOLEZ, K., HAGERTY, D., LEVY, E., ZHOU, W., NATARAJAN, K., CHARPENTIER, B. Belatacept Study Group. Costimulation blockade with belatacept in renal transplantation. *N. Engl. J. Med.*, 2005, 353(8), p. 770-781.